

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/099212 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/04**,
A61K 31/517, A61P 31/12

[DE/DE]; Katernberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51375 Leverkusen (DE). **HENNINGER, Kerstin** [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). **HEWLETT, Guy** [GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). **KELDENICH, Jörg** [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). **LANG, Dieter** [DE/DE]; Wimmersbergerstr. 60, 42553 Velbert (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004456

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER HEALTHCARE AG**,
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. April 2004 (28.04.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

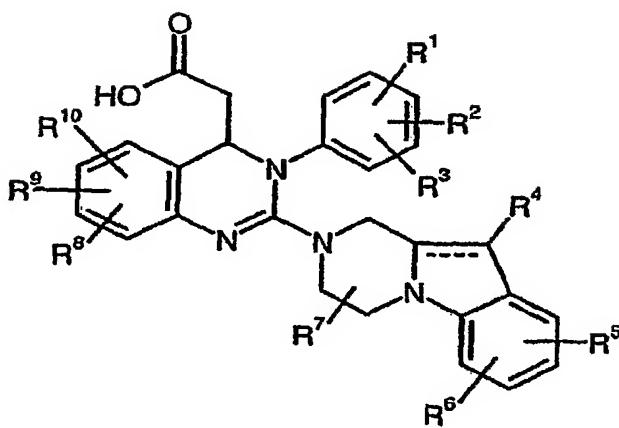
(25) Einreichungssprache: Deutsch
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
(30) Angaben zur Priorität:
103 20 780.5 9. Mai 2003 (09.05.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HETEROCYCLYL-SUBSTITUTED DIHYDROQUINAZOLINES AND USE THEREOF AS AN ANTIVIRAL AGENT

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLYL-SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE MITTEL



(57) Abstract: The invention relates to heterocyclyl-substituted dihydroquinazolines of formula (I), methods for the production and use thereof for the production of medicaments for the treatment and/or prophylaxis of diseases, in particular, for use as anti-viral agents, in particular, against cytomegaloviruses.

(I)

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Heterocyclyl-substituierte Dihydrochinazoline der Formel (I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

HETEROCYCLYL-SUBSTITUIERTE DIHYDROCHINAZOLINE UND IHRE VERWENDUNG ALS ANTIVIRALE MITTEL

Die Erfindung betrifft Heterocyclyl-substituierte Dihydrochinazoline und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere zur Verwendung als antivirale Mittel, insbesondere 5 gegen Cytomegaloviren.

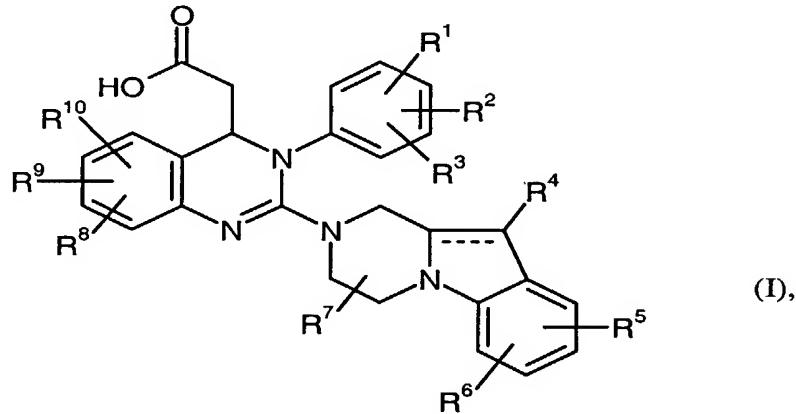
Die Synthese von Dihydrochinazolinen ist beschrieben in Saito T., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 209-212 und in Wang F., et al. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8651-8654.

Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antiviral wirkende Mittel vorhanden, es kann aber regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine wirksame Therapie 10 sind daher wünschenswert.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antiviraler Wirkung zur Behandlung von viralen Infektionskrankheiten bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen 15 Heterocyclyl-substituierte Dihydrochinazoline antiviral wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



in welcher

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

20 R¹ für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

50 R² für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,

55 R³ für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

60 5 oder

einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopantan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

65 R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

70 10 R⁵ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl oder Nitro steht,

75 15 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

80 R⁶ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl oder Nitro steht,

85 20 worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl

90 oder

95 R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopantan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

100 25 R⁷ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

105 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Nitro oder einen über Stickstoff gebundenen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht,

R⁹ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

und

R¹⁰ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise

Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen 5 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

10 Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylthio, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylaminosulfonyl und Alkoxycarbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, *tert.*-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

15 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, *tert.*-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

Alkylthio steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, *tert.*-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

20 Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, *tert.*-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino. C₁-C₃-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

25 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *tert.*-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl. C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Mono-

alkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylsulfonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, n-Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl, *tert.*-Butylsulfonyl, n-Pentylsulfonyl und n-Hexylsulfonyl.

5 Alkylaminosulfonyl steht für einen Alkylaminosulfonylrest mit einem oder zwei (unabhängig von einander gewählten) Alkylsubstituenten, beispielhaft und vorzugsweise für Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, n-Propylaminosulfonyl, Isopropylaminosulfonyl, *tert.*-Butylaminosulfonyl, n-Pentylaminosulfonyl, n-Hexylaminosulfonyl, *N,N*-Dimethylaminosulfonyl, *N,N*-Diethylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminosulfonyl, *N*-*tert.*-Butyl-*N*-methylaminosulfonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminosulfonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminosulfonyl. C₁-C₃-Alkylaminosulfonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminosulfonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminosulfonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent.

Alkylcarbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Acetyl und Propanoyl.

15 Alkoxy carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, *tert.*-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 14 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

20 Über Stickstoff gebundener 5- bis 7-gliedriger Heterocyclus steht für einen über Stickstoff gebundenen monocyclischen, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 7, vorzugsweise 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 2, vorzugsweise bis zu einem zusätzlichen Heteroatom und/oder Heterogruppe aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Der Heterocyclus kann gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclen mit bis zu einem zusätzlichen Heteroatom aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Thiomorpholinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, bevorzugt Fluor und Chlor.

30 Ein Symbol * an einem Kohlenstoffatom bedeutet, dass die Verbindung hinsichtlich der Konfiguration an diesem Kohlenstoffatom in enantiomerenreiner Form vorliegt, worunter im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess) von mehr als 90 % verstanden wird (> 90 % ee).

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

R¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

5 R³ für C₁-C₄-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

oder

einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

10 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Nitro steht,

15 R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Nitro steht

oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden,

20 R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁸ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Carboxy, Aminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylaminocarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

und

25 R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Methyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

5 R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

10 R⁹ für Wasserstoff steht

und

R¹⁰ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen für eine Einfachbindung steht.

15 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ für Methoxy steht.

20 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist. Unter der Verknüpfungsstelle des mit den Resten R¹, R² und R³ substituierten Phenylrings wird im Rahmen der vorliegenden Erfindung das gemäß Formel (I) mit einem der beiden Dihydrochinazolin-Stickstoffatome verknüpfte Kohlenstoffatom des Phenylrings verstanden.

25 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ für Methoxy steht und R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R² für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R³ für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder *tert.*-Butyl steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R³ für
5 Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und R³ über die R¹ gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

10 Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist, R³ für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht und R³ über die R¹ gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁴ für Wasserstoff steht.

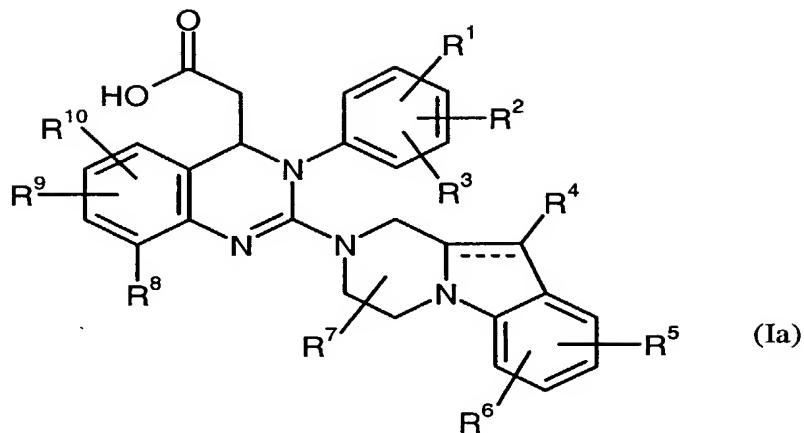
15 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁷ für Wasserstoff steht.

20 Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁸ für Fluor steht.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁸ für Fluor steht und R⁸, wie in Formel



beschrieben, an den Aromaten des Dihydrochinazolines gebunden ist.

Bevorzugt sind auch solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R⁹ für Wasserstoff steht.

Bevorzugt sind darunter besonders solche Verbindungen der Formel (I), in welchen R¹⁰ für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombination ersetzt.

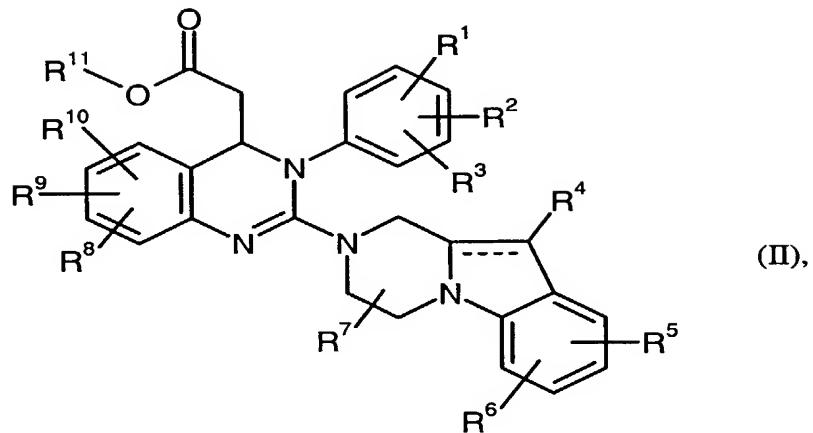
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten 10 Vorzugsbereiche.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), wobei

nach Verfahren [A]

Verbindungen der Formel

- 10 -



in welcher

....., R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben

und

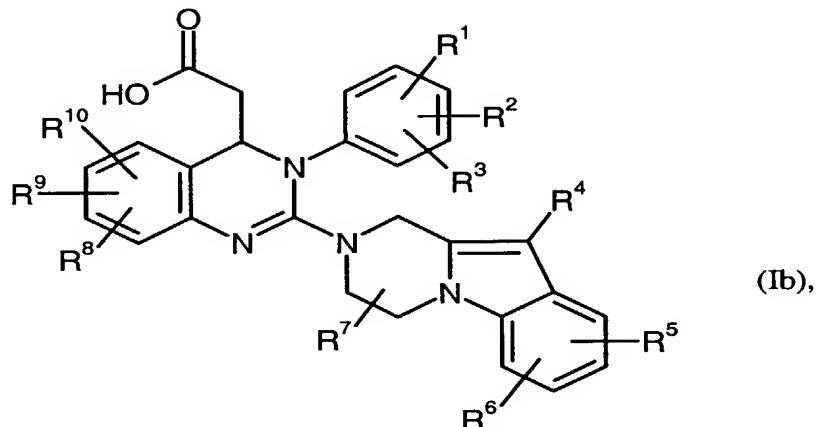
5 R¹¹ für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

mit Basen umgesetzt werden,

oder

nach Verfahren [B]

Verbindungen der Formel

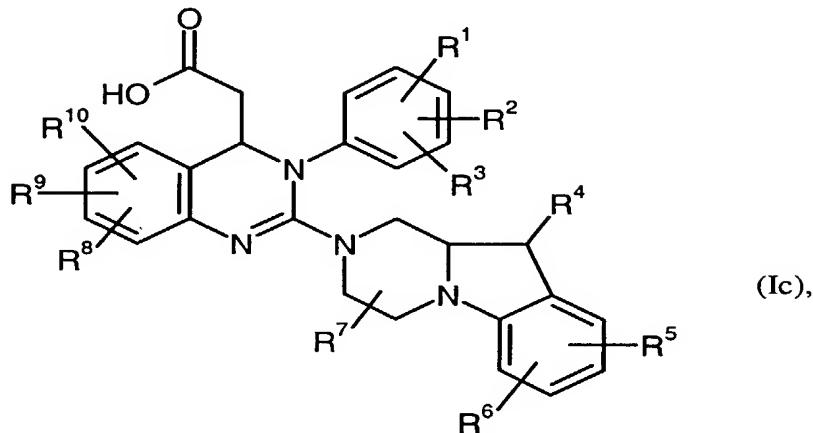


10

in welcher

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit Reduktionsmitteln zu Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} die oben angegebene Bedeutung haben,

5 umgesetzt werden.

Die Umsetzung nach Verfahren [A] erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder 10 Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, gegebenenfalls in wässriger Lösung, bevorzugt ist Natriumhydroxid in Wasser.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, oder Gemischen von Lösungsmitteln, 15 bevorzugt ist Dioxan oder Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung nach Verfahren [B] erfolgt gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck.

Reduktionsmittel sind beispielsweise Zinn/Salzsäure, oder Hydrierungen mit Wasserstoff mit Katalysatoren wie Paladium-Kohle, Platin, Platinoxid, Raney-Nickel, Rh(acac)(cod)-2PPh₃, sowie 20 Kombinationen von Hydridonoren mit Säuren.

Hydridonoren sind beispielsweise Natriumcyanoborhydrid, Kaliumborhydrid, BH₃·THF, [F₃CC(O)O]₂BH·THF oder Triethylsilan.

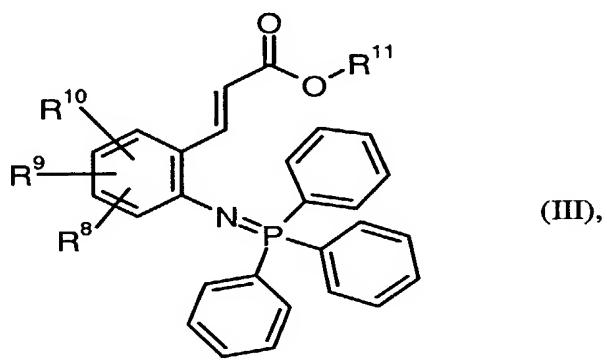
Säuren sind beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure oder Trifluoressigsäure.

Bevorzugt ist Natriumcyanoborhydrid/Eisessig mit Eisessig als Lösungsmittel.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol oder iso-Propanol, Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, bevorzugt ist Ethanol.

5 Die Verbindungen der Formel (Ib) lassen sich nach Verfahren [A] herstellen.

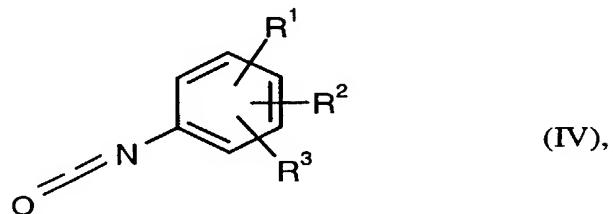
Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



in welcher

10 R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} die oben angegebene Bedeutung haben,

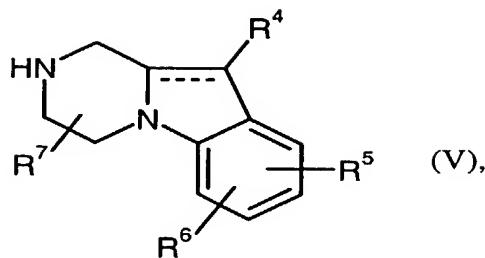
in einer zweistufigen Reaktion zunächst mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

15 und anschließend mit Verbindungen der Formel



in welcher

....., R⁴, R⁵, R⁶ und R⁷ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

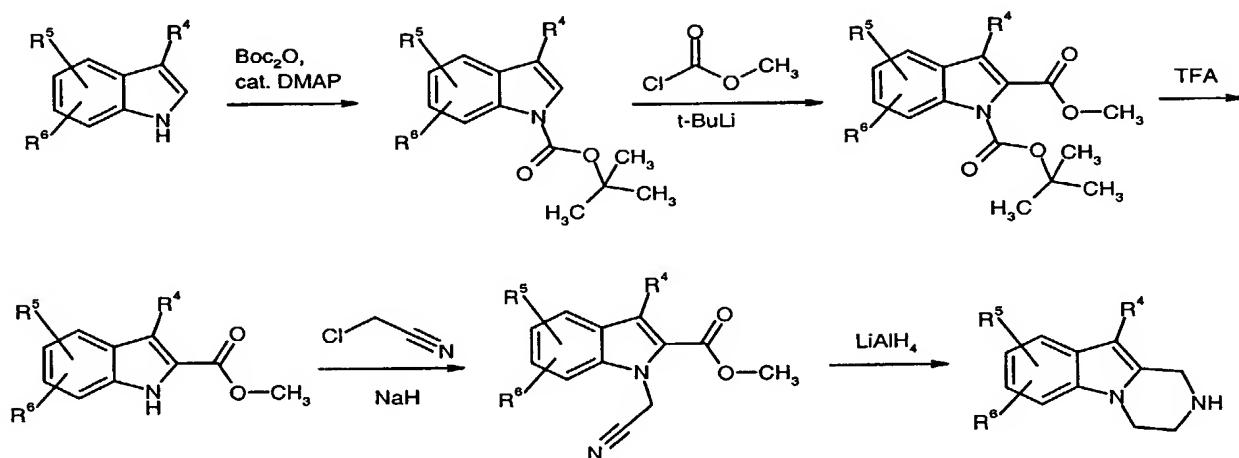
5 Die Umsetzung erfolgt in beiden Stufen im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normaldruck. In der zweiten Stufe wird gegebenenfalls Kieselgel zu der Reaktionsmischung dazugegeben. Die Umsetzung erfolgt bevorzugt mit einer Aufarbeitung zwischen der ersten und der zweiten Stufe.

10 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-*tert.*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Essigsäureethylester, oder Gemischen von

15 Lösungsmitteln, bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

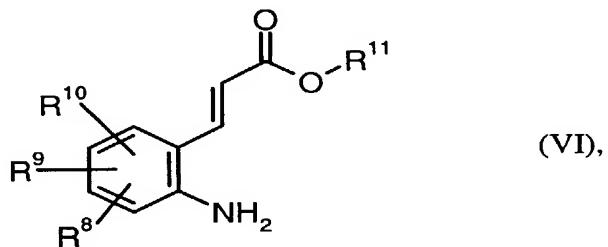
20 Die Verbindungen der Formel (V) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (z.B. J. Chang-Fong, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 155-158; Y. Nakamura, et al., *Org. Lett.* **2002**, 4, 2317-2320; L.D. Basanagoudar, et al., *Ind. J. Chem.* **1991**, 30B, 1014-1017; S.B. Rajur, et al., *Ind. J. Chem.* **1989**, 28B, 1065-1068; A.C. Cheng, et al., *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 5258-5262):



Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem Ver-

5 bindungen der Formel



in welcher

R⁸, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Triphenylphosphin und Tetrachlorkohlenstoff umgesetzt werden.

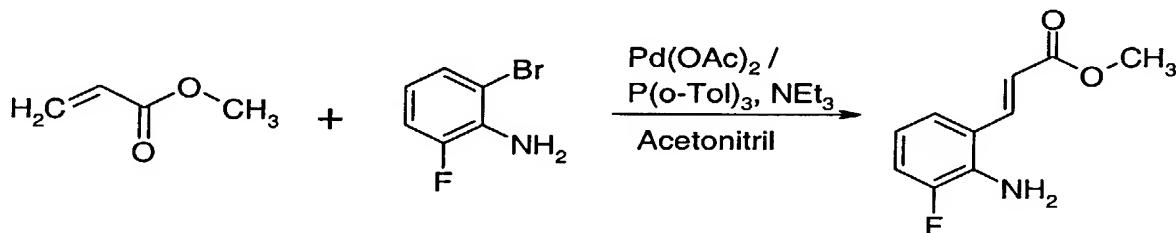
10 Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Methyl-*tert*-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Acetonitril.

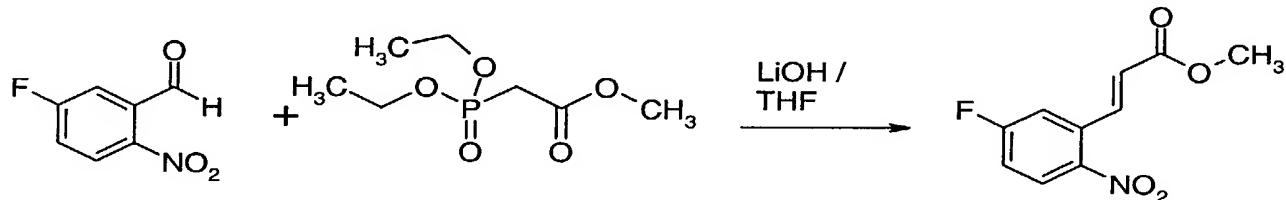
Basen sind beispielsweise Alkali- und Erdalkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin oder Pyridin, bevorzugt ist Triethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus 5 den entsprechenden Edukten synthetisieren, beispielsweise durch eine Heck-Reaktion oder eine Wittig-Horner-Reaktion nach folgenden Syntheseschemata:

Heck-Reaktion:



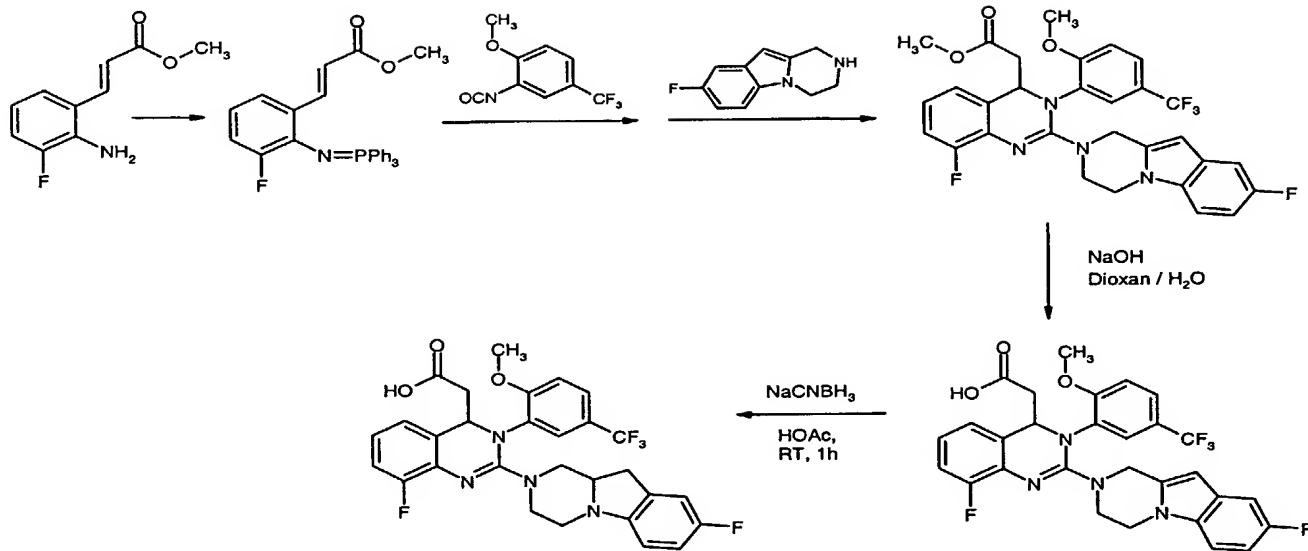
Wittig-Horner-Reaktion:



10

Die dafür benötigten Edukte sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheseschema verdeutlicht werden.

Syntheseschema:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der 5 Gruppe der Herpes viridae (Herpesviren), vor allem gegenüber Cytomegaloviren (CMV), insbesondere gegenüber dem humanen Cytomegalovirus (HCMV).

Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten (Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 10 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalovirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 15 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebstherapie.
- 6) Behandlung von HCMV-positiven Krebspatienten mit dem Ziel, HCMV-vermittelte Tumorprogression zu verringern (vgl. J. Cinatl, et al., *FEMS Microbiology Reviews* 2004, 28, 59-77).

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist der Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vor allem von Infektionen mit Viren, insbesondere den vorstehend genannten Viren, und den dadurch hervorgerufenen Infektionskrankheiten. Unter einer Virusinfektion wird nachfolgend sowohl eine Infektion mit einem Virus als auch eine durch eine Infektion mit einem Virus hervorgerufene Krankheit verstanden.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Bevorzugt werden die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet, die zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Infektionen mit einem Vertreter der Gruppe 15 der Herpesviridae, besonders einem Cytomegalovirus, insbesondere dem humanen Cytomegalovirus, geeignet sind.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer antivirale wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

20 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: antivirale Wirkstoffe wie Gancyclovir oder Acyclovir.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

30 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

10 Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

15 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhaltoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme, Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxyxorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

25 30 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0.1 bis 25 mg/kg Körpergewicht.

5 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden

10 muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

ca.	circa
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
CDCl ₃	Deuterochloroform
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
H	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>Diisopropylamid</i>
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
min	Minuten
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd-C	Palladium auf Kohle
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

Methode 1 (analytische HPLC): Säule: Kromasil C18 60 mm x 2 mm; Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.005 M HClO₄, Eluent B: Acetonitril; Gradient: → 0.5 min 98 %A, → 4.5 min 10 %A, → 6.5 min 10 %A.

5 **Methode 2 (präparative HPLC):** Säule: GromSil C18, 250 mm x 30 mm; Fluss: 50 ml/min; Laufzeit: 38 min; Eluent A: Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 10 %B (3 min) → 90 %B (31 min) → 90 %B (34 min) → 10 %B (34.01 min); UV-Detektion: 210 nm.

10 **Methode 3 (LC-MS):** Säule: GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 11 Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 11 Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 %A → 0.2 min 100 %A → 2.9 min 30 %A → 3.1 min 10 %A → 4.5 min 10 %A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

15 **Methode 4 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung):** Säule: Chiraler Kieselgelselektor Packungsmaterial KBD 8361 (250 mm x 30 mm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Temperatur: 23°C; Eluent: Methyl-*tert.*-butylether; Fluss: 100 ml/min; Verbindung gelöst in MTBE/Essigsäureethylester (9:1).

Methode 5 (LC-MS): Säule: GromSil 120 ODS-4 HE 50mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %ige Ameisensäure/l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %ige Ameisensäure/l; Gradient: 0.0 min 0 %B → 2.9 min 70 %B → 3.1 min 90 %B → 4.5 min 90 %B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

20 **Methode 6 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 %A → 4.0 min 90 %A → 6.0 min 90 %A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25 **Methode 7 (LC-MS):** Säule: GromSil 120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 11 Wasser + 1 ml 50 %ige Ameisensäure, Eluent B: 11 Acetonitril + 1 ml 50 %ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 %A → 0.2 min 100 %A → 2.9 min 30 %A → 3.1 min 10 %A → 4.5 min 10 %A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

30 **Methode 8 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50 %ige Ameisensäure/l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50 %ige Ameisensäure/l; Gradient:

0.0 min 10 %B → 3.0 min 95 %B → 4.0 min 95 %B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

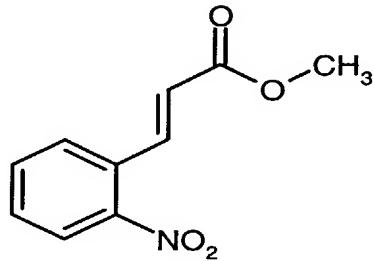
Methode 9 (präparative HPLC, Enantiomerentrennung): Säule: Daicel-Kieselgelphase Chiralpak AD; Eluent: i-Hexan/Ethanol/Diethylamin (90/10/0.02; v/v/v).

Ausgangsverbindungen**Arbeitsvorschrift [A]: Veresterung von 2-Nitrozimtsäuren mit Methanol**

517.7 mmol 2-Nitrozimtsäure werden in 600 ml Methanol vorgelegt und dann mit 20 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird die Reaktionslösung mit einem Eisbad gekühlt. Die entstehenden Kristalle werden abgesaugt. Die Mutterlauge wird etwas eingeengt und die dabei entstehenden Kristalle werden abgesaugt. Beide Fraktionen werden vereinigt und aus Methanol bei RT umkristallisiert.

Beispiel 1A

10 (2E)-3-(2-Nitrophenyl)-propensäuremethylester



Ausgehend von 100.0 g (517.7 mmol) 2-Nitrozimtsäure werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [A] 72.6 g (68 % d. Th.) Produkt erhalten.

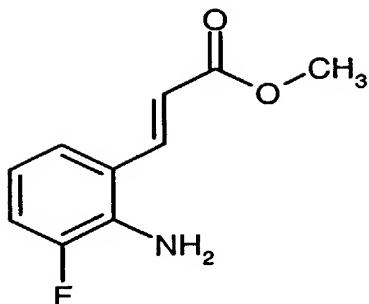
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.21$ min

15 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]: Synthese von substituierten 2-Aminozimtsäurederivaten mittels Heck-Kupplung aus 2-halogensubstituierten Anilinen**

In einem Einhalskolben werden 1.0 Äquivalente eines Arylhalogenids mit 1.6 Äquivalenten Acrylsäuremethylester, 2.0 Äquivalenten Triethylamin, 0.03 Äquivalenten Palladium(II)acetat und 0.03 Äquivalenten Tri-o-tolylphosphin in Acetonitril vorgelegt (ca. 1M-Lösung). Man lässt das Gemisch unter Rückfluss für 48 Stunden röhren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird das Lösemittel entfernt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester = 8:2 v/v chromatographisch gereinigt.

Beispiel 2A

(2E)-3-[2-Amino-3-fluorophenyl]-propensäuremethylester



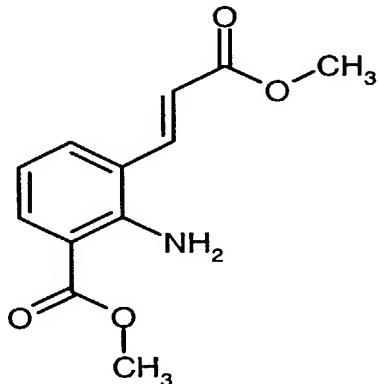
Ausgehend von 42.00 g (221.04 mmol) 2-Brom-6-fluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 29.66 g (68 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.14$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 196$ ($M+H$)⁺

Beispiel 3A

2-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoic acid methyl ester



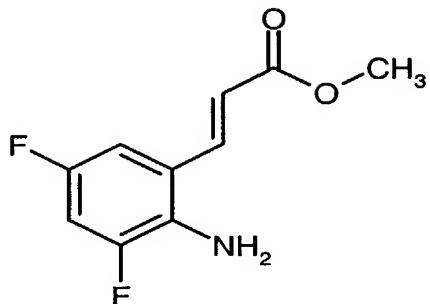
Ausgehend von 2.00 g (8.69 mmol) 2-Amino-3-brombenzoic acid methyl ester werden nach der 10 allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 1.29 g (60 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min

MS (ESIpos): $m/z = 236$ ($M+H$)⁺

Beispiel 4A

(2E)-3-[2-Amino-3,5-difluorophenyl]-2-propenoic acid methyl ester



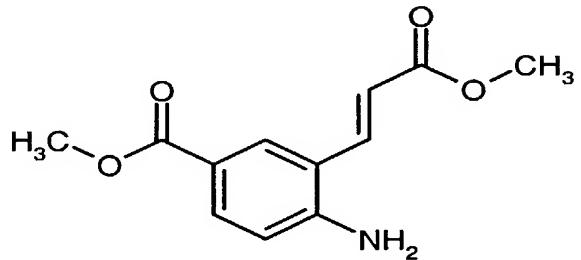
Ausgehend von 3.00 g (14.42 mmol) 2-Brom-4,6-difluoranilin werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 1.41 g (45 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.23$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 214$ ($M+H$)⁺

Beispiel 5A

4-Amino-3-[(1E)-3-methoxy-3-oxo-1-propenyl]benzoic acid methyl ester



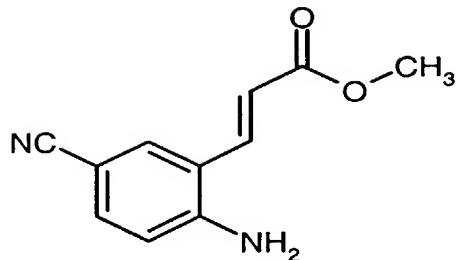
Ausgehend von 25.00 g (90.23 mmol) 4-Amino-3-iod-benzoic acid methyl ester werden nach der 10 allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 24.31 g (92 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESIpos): $m/z = 278$ ($M+H$)⁺

Beispiel 6A

(2E)-3-[2-Amino-5-cyanophenyl]-2-propenoic acid methyl ester



Ausgehend von 1.90 g (9.64 mmol) 3-Brom-4-aminobenzonitril werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [B] 1.28 g (50 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 2.85$ min

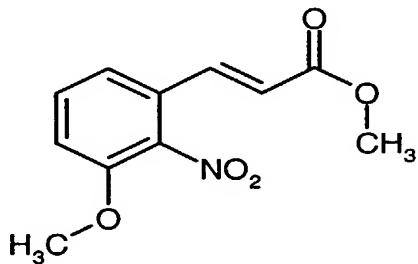
5 MS (DCIpos): $m/z = 220$ ($M+NH_4$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]: Synthese von substituierten 2-Nitrozimtsäurederivaten mittels Wittig-Horner-Reaktion aus 2-halogensubstituierten Benzaldehyden

In einem 100 ml Einhalskolben werden 27.5 mmol Methyldiethylphosphonacetat, 25.0 mmol des Benzaldehyds mit 27.5 mmol Lithiumhydroxid in Tetrahydrofuran suspensiert. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) wird der Ansatz mit gleichem Volumen Wasser versetzt. Man extrahiert die wässrige Phase dreimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum bei RT ohne weitere Reinigung getrocknet. Gegebenenfalls wird bei starker Verunreinigung säulenchromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester gereinigt.

Beispiel 7A

(2E)-3-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



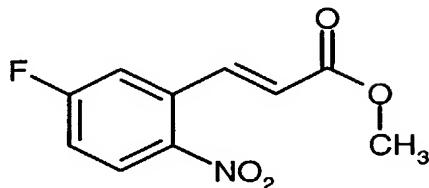
Ausgehend von 2.00 g (11.04 mmol) 3-Methoxy-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 2.46 g (92 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min

MS (ESIpos): $m/z = 238$ ($M+H$)⁺

Beispiel 8A

(2E)-3-(5-Fluor-2-nitrophenyl)-2-propensäuremethylester



5

Ausgehend von 20.0 g (118.3 mmol) 5-Fluor-2-nitrobenzaldehyd werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] 7.25 g (27 % d. Th.) Produkt erhalten.

MS (DCI): $m/z = 243$ ($M+NH_4$)⁺

10 Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]: Herstellung eines 2-Nitrobenzaldehyds aus einem Benzylhalogenid

10.0 mmol des Benzylhalogenids werden mit 4.1 g Molekularsieb 4Å und 20.0 mmol *N*-Methylmorpholin-*N*-Oxid in 45 ml Acetonitril suspensiert. Man lässt bis zur Umsetzung (Reaktionskontrolle mittels DC) bei RT röhren. Nach beendeter Reaktion wird das Molekularsieb abfiltriert, das Lösungsmittel eingeengt und der Rückstand wieder in Essigsäureethylester aufgenommen.

15 Diese Lösung wird zunächst mit 1N Salzsäure gewaschen und dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die abgetrennte organische Phase lässt man dann über Natriumsulfat trocknen und engt das Lösungsmittel wieder ein. Das Rohprodukt verfügt laut Analytik über eine genügend hohe Reinheit und kann direkt weiter umgesetzt werden.

Beispiel 9A

20 2-Fluor-6-nitrobenzaldehyd



Ausgehend von 2.00 g (8.55 mmol) 3-Fluor-6-nitrobenzylbromid werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [D] 1.09 g (75 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.58$ min

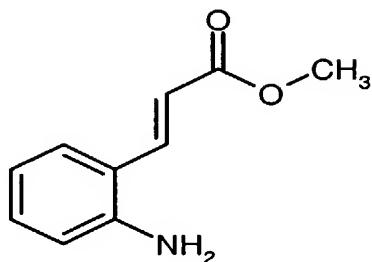
Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]: Reduktion der Nitrogruppe der 2-Nitrozimtsäurederivate

5 In einem 250 ml Zweihalskolben werden unter Argon in 60 ml absolutem Ethanol 25 mmol der Nitroverbindung und 125 mmol Zinn-(II)-chloriddihydrat vorgelegt. Diese Suspension wird 30 Minuten unter Rückfluss gerührt, und es entsteht eine klare Lösung. Dann lässt man die Lösung auf Raumtemperatur abkühlen und gießt sie danach auf Eiswasser. Der pH-Wert wird entweder mit festem Natriumhydrogencarbonat oder mit einer gesättigten Natriumcarbonat-Lösung auf pH 7-8 eingestellt. Anschließend gibt man 60 ml Essigsäureethylester hinzu und filtriert die ausgefallenen Zinnsalze über ca. 1 cm Schichtdicke Kieselgur ab. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch einmal mit Essigsäureethylester extrahiert. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet sie über Natriumsulfat und engt das Lösemittel ca. um die Hälfte ein. Nun fügt man Aktivkohle hinzu, 10 entsprechend 1 % des Gewichts der Nitroverbindung, und erhitzt für 30 Minuten unter Rückfluss (Verfärbung der Lösung). Die Aktivkohle wird abfiltriert und das Lösemittel eingeengt. Der Rückstand wird im Hochvakuum getrocknet, und ohne weitere Aufreinigung erfolgt eine direkte Umsetzung zur nächsten Stufe.

15

Beispiel 10A

20 (2E)-3-[2-Aminophenyl]-propensäuremethylester

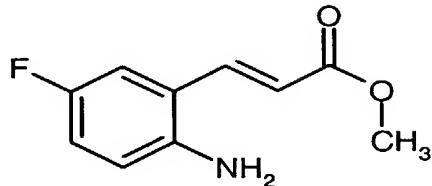


Ausgehend von 15.00 g (72.34 mmol) Nitroverbindung werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [E] 12.05 g (94 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 6): $R_t = 3.29$ min

Beispiel 11A

3-[2-Amino-6-fluorphenyl]-propensäuremethylester



Ausgehend von 7.25 g (32.2 mmol) Nitroverbindung aus Beispiel 8A werden nach der allgemeinen

5 Arbeitsvorschrift [E] 5.0 g (58 % d. Th.) Produkt erhalten.

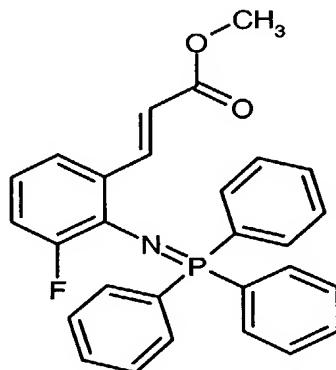
HPLC (Methode 1): $R_t = 3.33$ min

Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]: Synthese der Iminophosphorane mittels Appel-Reaktion der substituierten Aniline

In einem 50 ml Einhalskolben werden 10.0 mmol des 2-Aminozimtsäureesters, 20.0 mmol 10 Triphenylphosphin, 100.0 mmol Tetrachlorkohlenstoff und 100.0 mmol Triethylamin in 20 ml Acetonitril gelöst. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder analytischer HPLC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester = 7:3 gereinigt.

15 **Beispiel 12A**

(2E)-3-{3-Fluor-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



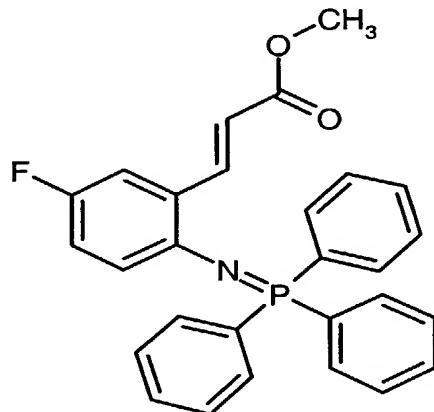
Ausgehend von 29.3 g (150.1 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 2A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 55.0 g (80 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.46$ min

MS (ESIpos): $m/z = 456$ ($M+H$)⁺

Beispiel 13A

(2E)-3-{5-Fluor-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



5

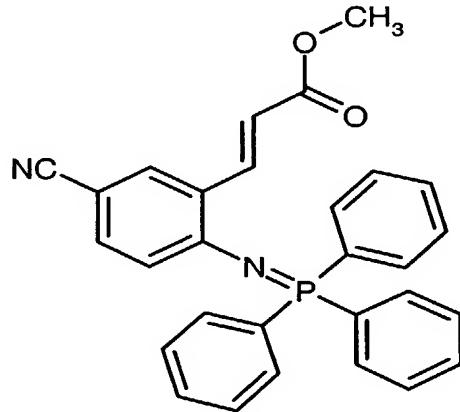
Ausgehend von 50.0 g (256.2 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 11A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 89.6 g (77 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.36$ min

MS (ESIpos): $m/z = 456$ ($M+H$)⁺

10 **Beispiel 14A**

(2E)-3-{5-Cyano-2-[(triphenylphosphoranylidene)amino]phenyl}-propensäuremethylester



Ausgehend von 1.24 g (4.60 mmol) Aminverbindung aus Beispiel 6A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [F] 2.12 g (92 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min

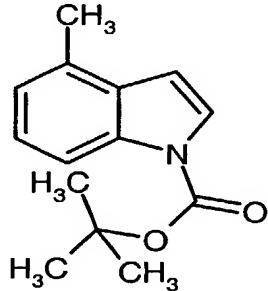
MS (ESIpos): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]: Schutz von Indolen mit *tert*.-Butyloxycarbonyl**

7.6 mmol Indol und 9.2 mmol Di-*tert*.-butyldicarbonat werden in 16 ml Acetonitril vorgelegt und dann mit 0.8 mmol 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Für 16 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle per DC) werden 25 ml Essigsäureethylester zur Reaktionslösung gegeben. Mit 50 ml Wasser und 50 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung wird die organische Phase gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Beispiel 15A

4-Methylindol-1-carbonsäure-*tert*.-butylester



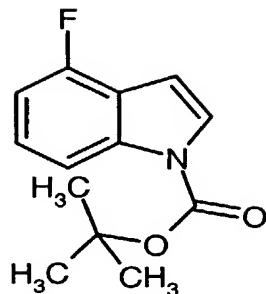
15 Ausgehend von 1.0 g (7.6 mmol) 4-Methylindol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 1.8 g (98 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.50$ min

MS (ESIpos): $m/z = 232$ ($M+H$)⁺

Beispiel 16A

20 4-Fluorindol-1-carbonsäure-*tert*.-butylester



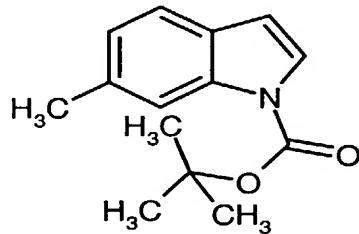
Ausgehend von 3.0 g (22.2 mmol) 4-Fluorindol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [G] 5.1 g (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.53$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 236$ ($M+H$)⁺

Beispiel 17A

6-Methylindol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester



Ausgehend von 3.0 g (22.9 mmol) 6-Methylindol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift 10 [G] 5.2 g (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 232$ ($M+H$)⁺

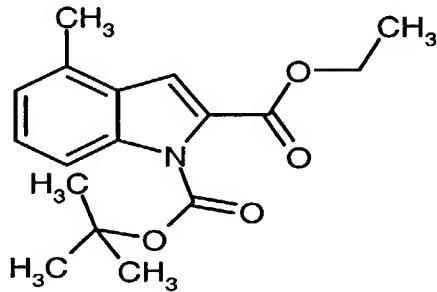
Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]: Darstellung von Indol-2-carbonsäureestern

Unter Argon werden 7.8 mmol Indol-1-carbonsäure-*tert.*-butylester in 30 ml absolutem THF gelöst und auf -78°C abgekühlt. 11.7 mmol *tert.*-Butyllithium (1.7M in Pentan) werden langsam addiert. Es wird 60 Minuten bei -78°C gerührt, 23.3 mmol Chlorameisensäureethylester langsam addiert und zehn Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wird über einen Zeitraum von 30 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Unter Eiskühlung werden 10 ml Wasser zugesetzt und mit 25 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die

wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert (zweimal 25 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester = 25:1) gereinigt.

Beispiel 18A

5 4-Methylindol-1,2-dicarbonsäure-1-*tert.*-butylester-2-ethylester



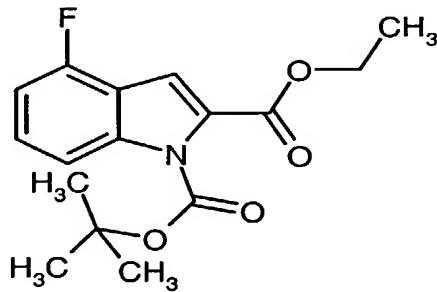
Ausgehend von 1.8 g (7.8 mmol) Boc-geschütztem 4-Methylindol (Beispiel 15A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.5 g (62 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 5.30 min

10 MS (ESIpos): m/z = 304 ($M+H$)⁺

Beispiel 19A

4-Fluorindol-1,2-dicarbonsäure-1-*tert.*-butylester-2-ethylester



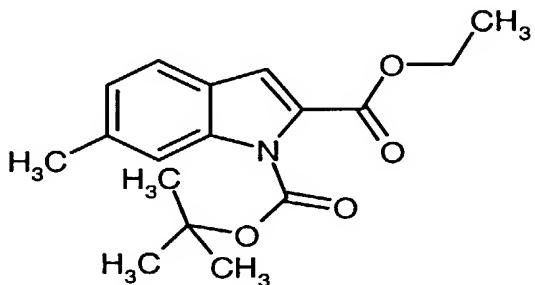
Ausgehend von 1.8 g (7.8 mmol) Boc-geschütztem 4-Fluorindol (Beispiel 16A) werden nach der 15 allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.5 g (62 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 5.30 min

MS (ESIpos): m/z = 308 ($M+H$)⁺

Beispiel 20A

6-Methylindol-1,2-dicarbonsäure-1-*tert.*-butylester-2-ethylester



Ausgehend von 1.5 g (6.5 mmol) Boc-geschütztem 6-Methylindol (Beispiel 17A) werden nach der 5 allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] 1.0 g (48 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.60$ min

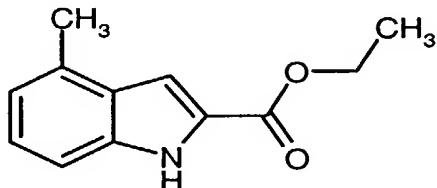
MS (ESIpos): $m/z = 290$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [J]: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

In einem 25 ml Einhalskolben werden 4.8 mmol des Boc-geschützten Indol Derivates vorgelegt 10 und mit einem Dichlormethan/Trifluoressigsäure-Gemisch (4:1) versetzt entsprechend 9.7 mmol Trifluoressigsäure. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur röhren. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle per DC) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt im Vakuum getrocknet.

Beispiel 21A

15 4-Methylindol-2-carbonsäureethylester



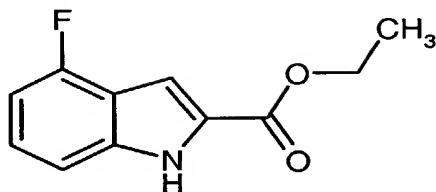
Ausgehend von 1.5 g (4.8 mmol) Boc-geschütztem Indolderivat aus Beispiel 18A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [J] 0.9 g (94 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.70$ min

MS (ESIpos): $m/z = 204$ ($M+H$)⁺

Beispiel 22A

4-Fluorindol-2-carbonsäureethylester



5

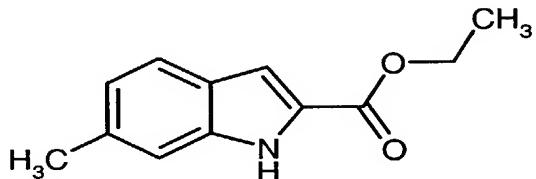
Ausgehend von 1.0 g (3.3 mmol) Boc-geschütztem Indolderivat aus Beispiel 19A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [J] 0.6 g (88 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.69$ min

MS (ESIpos): $m/z = 208$ ($M+H$)⁺

10 Beispiel 23A

6-Methylindol-2-carbonsäureethylester



Ausgehend von 1.3 g (4.3 mmol) Boc-geschütztem Indolderivat aus Beispiel 20A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [J] 0.8 g (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

15 LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.33$ min

MS (ESIpos): $m/z = 157$ ($M - OCH_2CH_3 + H$)⁺

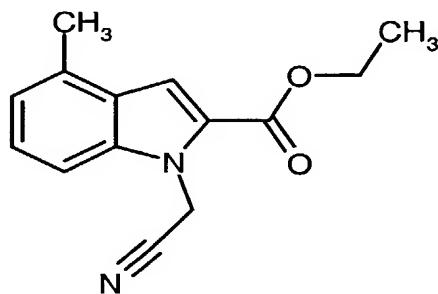
Allgemeine Arbeitsvorschrift [K]: Synthese der 1-Cyanomethylindole

Unter Argon werden 4.6 mmol Indol-2-carbonsäureester in 10 ml N,N-Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 5.5 mmol Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) versetzt. Nach der Zugabe 20 führt man bis zum Ende der Gasentwicklung (ca. 30 Minuten). Anschließend kühlte man auf 0°C ab

und tropft 5.5 mmol Chloracetonitril zu. Es wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Essigsäureethylester versetzt und mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

5 **Beispiel 24A**

1-Cyanomethyl-4-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester



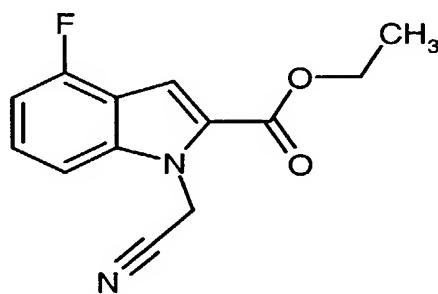
Ausgehend von 0.9 g (4.6 mmol) 4-Methylindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 21A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 1.0 g (90 % d. Th.) Produkt erhalten.

10 HPLC (Methode 1): R_t = 4.86 min

MS (ESIpos): m/z = 243 (M+H)⁺

Beispiel 25A

1-Cyanomethyl-4-fluor-1H-indol-2-carbonsäureethylester



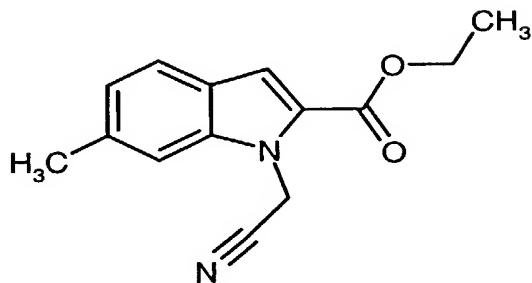
15 Ausgehend von 610 mg (2.9 mmol) 4-Fluorindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 22A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 644 mg (89 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.86 min

MS (ESIpos): m/z = 247 (M+H)⁺

Beispiel 26A

1-Cyanomethyl-6-methyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester



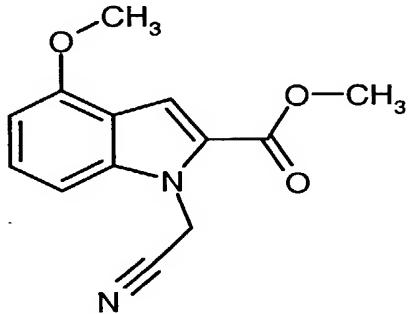
Ausgehend von 871 mg (4.3 mmol) 6-Methylindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 23A) werden
5 nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 1080 mg (88 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 8): $R_t = 2.44$ min

MS (ESIpos): $m/z = 243$ ($M+H$)⁺

Beispiel 27A

1-Cyanomethyl-4-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester



10

Ausgehend von 5.0 g (24.4 mmol) 4-Methoxyindol-2-carbonsäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 5.6 g (92 % d. Th.) Produkt erhalten.

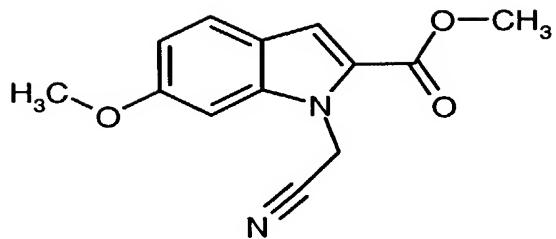
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.34$ min

MS (ESIpos): $m/z = 245$ ($M+H$)⁺

15

Beispiel 28A

1-Cyanomethyl-6-methoxy-1H-indol-2-carbonsäuremethylester



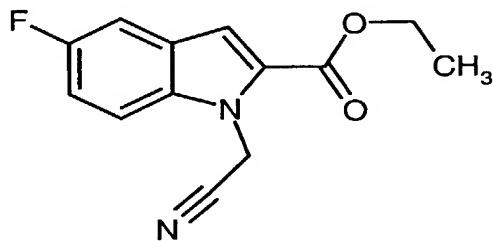
Ausgehend von 500 mg (2.4 mmol) 6-Methoxyindol-2-carbonsäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 460 mg (75 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.42$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 245$ ($M+H$)⁺

Beispiel 29A

1-Cyanomethyl-5-fluor-1H-indol-2-carbonsäureethylester



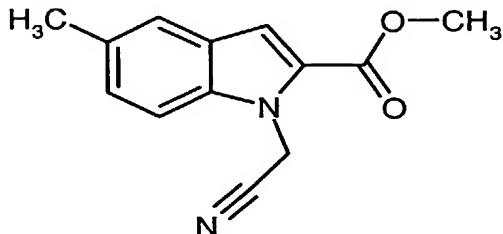
Ausgehend von 5.2 g (24.9 mmol) 5-Fluorindol-2-carbonsäureethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 5.5 g (88 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 247$ ($M+H$)⁺

Beispiel 30A

1-Cyanomethyl-5-methyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester



Ausgehend von 250 mg (1.3 mmol) 5-Methylindol-2-carbonsäuremethylester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [K] 200 mg (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.61$ min

MS (ESIpos): $m/z = 229$ ($M+H$)⁺

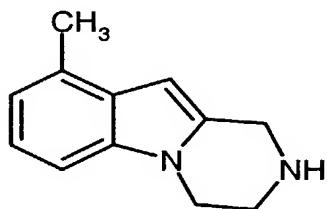
5 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [L]: Reduktion der Cyanomethylindole zu Pyrazino[1,2-a]indolen**

Zu einer Suspension von 53.7 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml Diethylether wird unter Argon langsam eine Suspension von 22.4 mmol 1-Cyanomethylindol-2-carbonsäureester in 170 ml Diethylether gegeben und anschließend vier Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach beendeter

10 Reaktion (Reaktionskontrolle per HPLC) wird der Ansatz vorsichtig mit 30 ml einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Es werden zweimal je 200 ml Essigsäureethylester zugegeben und zehn Minuten bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert, die organische Phase mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung gewaschen (einmal 200 ml), über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel (Dichlormethan/ Methanol = 15 50:1) säulenchromatographisch gereinigt.

Beispiel 31A

9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



Ausgehend von 1.1 g (4.3 mmol) 1-Cyano-4-methylindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 24A)

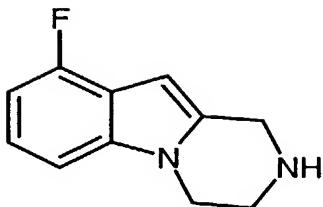
20 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 235 mg (29 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.68$ min

MS (ESIpos): $m/z = 187$ ($M+H$)⁺

Beispiel 32A

9-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



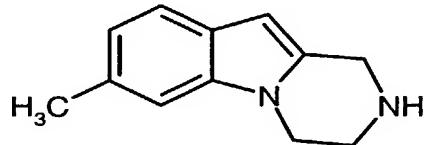
Ausgehend von 632 g (2.6 mmol) 1-Cyano-4-fluorindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 25A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 90 mg (18 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 5): $R_t = 1.67$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺

Beispiel 33A

7-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



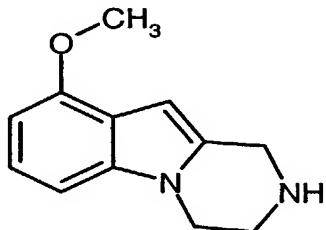
Ausgehend von 1.08 g (3.8 mmol) 1-Cyano-6-methylindol-2-carbonsäuremethylester 10 (Beispiel 26A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 430 mg (61 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 1.62$ min

MS (ESIpos): $m/z = 187$ ($M+H$)⁺

Beispiel 34A

15 9-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



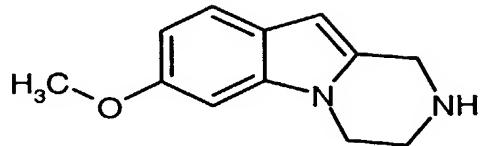
Ausgehend von 433 mg (1.7 mmol) 1-Cyano-4-methoxyindol-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 27A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 143 mg (41 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.46$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 203$ ($M+H$)⁺

Beispiel 35A

7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



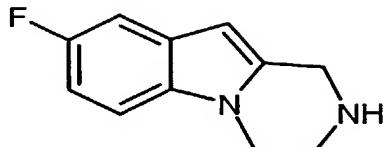
Ausgehend von 430 mg (1.8 mmol) 1-Cyano-6-methoxyindol-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 10 28A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 172 mg (24 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.49$ min

MS (ESIpos): $m/z = 203$ ($M+H$)⁺

Beispiel 36A

8-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



15

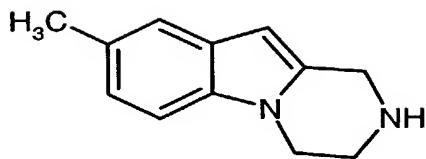
Ausgehend von 5.5 g (22.4 mmol) 1-Cyano-5-fluorindol-2-carbonsäureethylester (Beispiel 29A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 1.8 g (43 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.52$ min

MS (ESIpos): $m/z = 191$ ($M+H$)⁺

20 **Beispiel 37A**

8-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol



Ausgehend von 170 mg (0.7 mmol) 1-Cyano-5-methylindol-2-carbonsäuremethylester (Beispiel 30A) werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [L] 88 mg (59 % d. Th.) Produkt erhalten.

5 LC-MS (Methode 7): $R_t = 2.38$ min

MS (ESIpos): $m/z = 187$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [M]: Umsetzung eines Iminophosphorans mit einem Isocyanat und anschließende Umsetzung zum Dihydrochinazolin-Derivat mit einem Amin

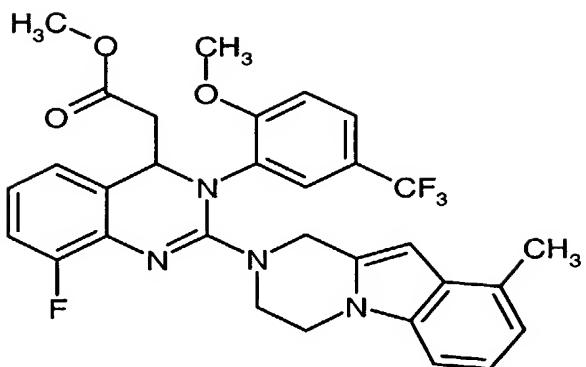
1.0 Äquivalente des Iminophosphorans werden in 20 ml Dichlormethan gelöst (0.1-0.2M Lösung).
 10 Danach werden 1.0 Äquivalente eines substituierten Isocyanats hinzugefügt und man lässt bis zur Beendigung der Reaktion bei RT röhren. Eine Reaktionskontrolle erfolgt durch DC oder analytische HPLC.

15 Die so erhaltene Lösung des Carbodiimids in Dichlormethan wird mit 1.0 Äquivalenten Amin sowie einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und bei Raumtemperatur bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Nach beendeter Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC oder HPLC) wird der Ansatz eingeengt und durch préparative HPLC an RP-Phase gereinigt.

Unter Umständen zeigt das NMR noch einen schwankenden Anteil an nicht cyclisiertem Reaktionsprodukt an. In diesen Fällen wird das Gemisch aus cyclisiertem und nicht cyclisiertem Produkt in Dioxan aufgenommen, mit einer Spatelspitze Kieselgel versetzt und unter Rückfluss 20 min bis 16 h gerührt. Das Kieselgel wird abfiltriert und die Lösung für weitere Umsetzungen verwendet.

Beispiel 38A

[8-Fluor-3-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(9-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]-indol-2-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäuremethylester



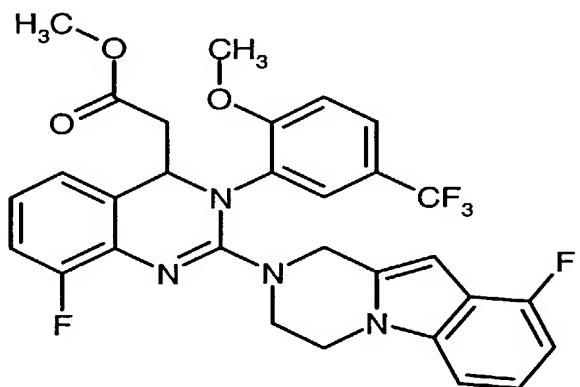
Ausgehend von 563 mg (1.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 268 mg (1.2 mmol) 2-Iso-cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol und 230 mg (1.2 mmol) 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 31A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 325 mg
5 (42 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 581$ ($M+H$)⁺

Beispiel 39A

[8-Fluor-3-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(9-fluor-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäuremethylester
10



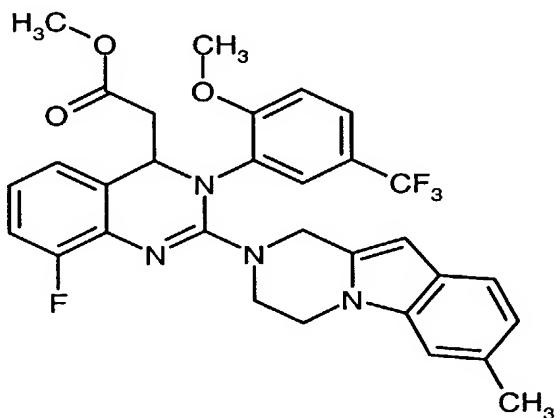
Ausgehend von 192 mg (0.4 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 91 mg (0.4 mmol) 2-Iso-cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol und 80 mg (0.4 mmol) 9-Fluor-1,2,3,4-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 32A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 78 mg
15 (30 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.98$ min

MS (ESIpos): $m/z = 585$ ($M+H$)⁺

Beispiel 40A

[8-Fluor-3-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(7-methyl-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]-5 indol-2-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäuremethylester



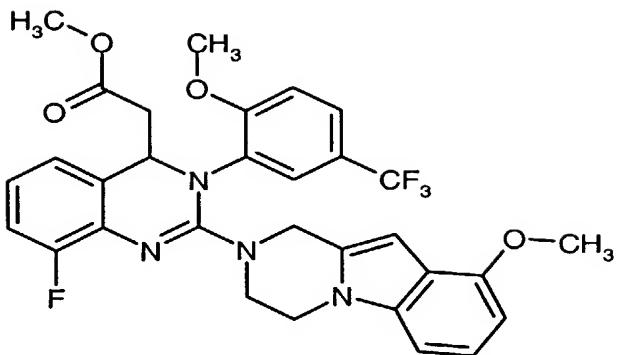
Ausgehend von 244 mg (0.5 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 105 mg (0.5 mmol) 2-Iso-cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol und 100 mg (0.5 mmol) 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 33A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 1 mg 10 (1 % d. Th.) Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.51$ min

MS (ESIpos): $m/z = 551$ ($M+H$)⁺

Beispiel 41A

[8-Fluor-3-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(9-methoxy-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]-15 indol-2-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäuremethylester



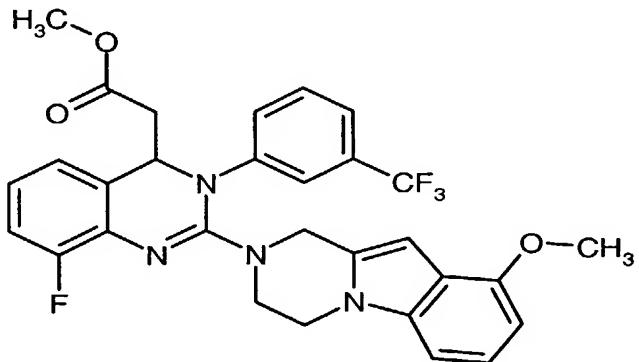
Ausgehend von 500 mg (1.1 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 238 mg (1.1 mmol) 2-Iso-cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol und 222 mg (1.1 mmol) 9-Methoxy-1,2,3,4-tetra-
5 hydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 34A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 270 mg (38 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.73$ min

MS (ESIpos): $m/z = 597$ ($M+H$)⁺

Beispiel 42A

{8-Fluor-2-(9-methoxy-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-
10 dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



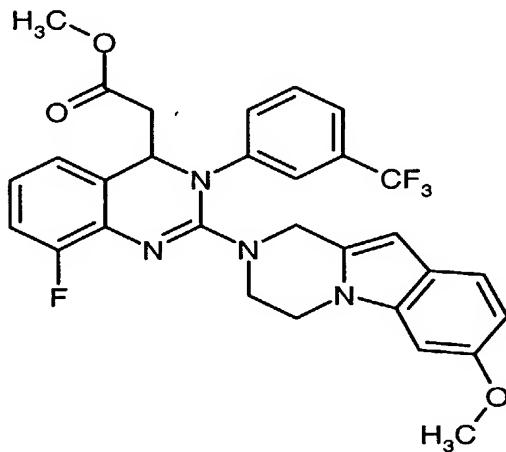
Ausgehend von 281 mg (0.6 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 134 mg (0.6 mmol) 1-Iso-cyanato-3-(trifluormethyl)benzol und 129 mg (0.6 mmol) 9-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino-
15 [1,2-a]indol aus Beispiel 34A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 239 mg (66 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.76$ min

MS (ESIpos): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

Beispiel 43A

{8-Fluor-2-(7-methoxy-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



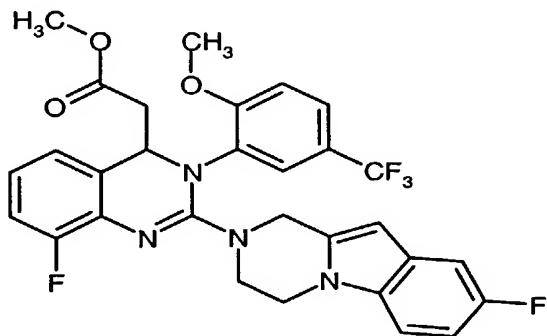
5 Ausgehend von 182 mg (0.4 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 134 mg (0.4 mmol) 1-Iso-cyanato-3-(trifluormethyl)benzol und 81 mg (0.4 mmol) 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 35A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 140 mg (62 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.72$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

Beispiel 44A

[8-Fluor-3-(2-methoxy-5-trifluormethyl-phenyl)-2-(8-fluor-3,4-dihydro-1H-pyrazino[1,2-a]-indol-2-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäuremethylester



15 Ausgehend von 182 mg (0.4 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 86 mg (0.4 mmol) 2-Iso-cyanato-1-methoxy-4-(trifluormethyl)benzol und 130 mg (0.4 mmol) 8-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-

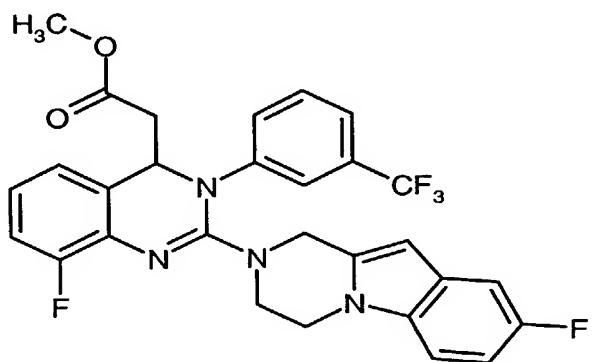
pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 36A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 95 g (35 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.80$ min

MS (ESIpos): $m/z = 585$ ($M+H$)⁺

5 **Beispiel 45A**

{8-Fluor-2-(8-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



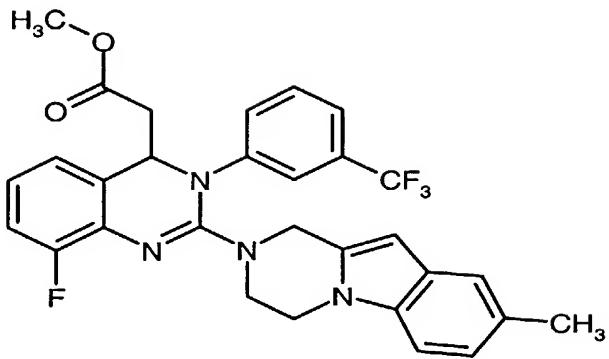
Ausgehend von 546 mg (1.2 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 402 mg (1.2 mmol) 1-Iso-10 cyanato-3-(trifluormethyl)benzol und 240 mg (1.3 mmol) 8-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 36A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 610 g (86 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.96$ min

MS (ESIpos): $m/z = 555$ ($M+H$)⁺

15 **Beispiel 46A**

{8-Fluor-2-(8-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



Ausgehend von 182 mg (0.4 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 134mg (0.4 mmol) 1-Iso-cyanato-3-(trifluormethyl)benzol und 80 mg (0.4 mmol) 8-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 37A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 28 mg (12 % d. Th.)

5 Produkt erhalten.

LC-MS (Methode 3): $R_t = 3.90$ min

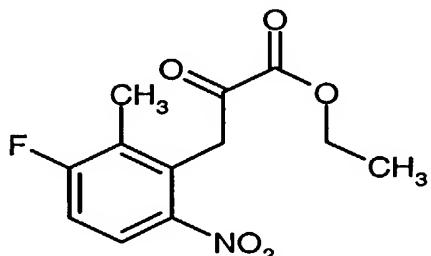
MS (ESIpos): $m/z = 551$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [N]: Darstellung von substituierten 2-Oxo-3-(2-nitrophenyl)-propansäureethylestern

10 16.26 mmol Kalium-*tert.*-butylat werden in 40 ml wasserfreiem Diethylether und 4 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 16.26 mmol Oxalsäurediethylester versetzt und 5 Minuten bei RT gerührt. Anschließend werden 14.78 mmol des entsprechenden 2-Oxo-3-(2-nitrophenyl)-propansäure-ethyl-esters zugegeben und 1 Stunde bei RT gerührt. Die entstandene Suspension wird mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und Eisessig versetzt, die organische Phase mit Wasser, gesättigter 15 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Beispiel 47A

2-Oxo-3-(3-fluor-2-methyl-6-nitrophenyl)-propansäureethylester



Ausgehend von 2.50 g (14.78 mmol) 2,3-Dimethyl-4-fluornitrobenzol werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [N] 2.43 g (57 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.51$ min

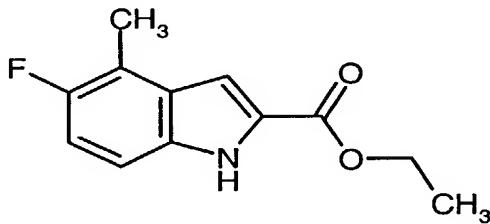
MS (DCI): $m/z = 287$ ($M+NH_4$)⁺

5 **Arbeitsvorschrift [O]: Darstellung von substituierten Indol-2-carbonsäureestern**

Ein Gemisch aus 8.36 mmol des entsprechenden 2-Oxo-3-(2-nitrophenyl)-propansäureethylesters und 75.24 mmol Eisenpulver in 15 ml Ethanol und 15 ml Essigsäure wird 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Suspension eingeengt, der Rückstand dreimal mit Essigsäureethylester aufgeschlämmt, über Kieselgur filtriert und eingeengt.

10 **Beispiel 48A**

5-Fluor-4-methylindol-2-carbonsäureethylester



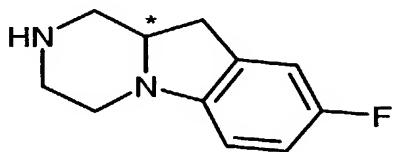
Ausgehend von 2.42 g (8.36 mmol) 2-Oxo-3-(3-fluor-2-methyl-6-nitrophenyl)-propansäure-ethyl-ester werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [O] 1.49 g (81 % d. Th.) Produkt erhalten.

15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.79$ min

MS (DCI): $m/z = 222$ ($M+H$)⁺

Beispiel 49A

8-Fluor-1,2,3,4,10,10a-hexahydropyrazino[1,2-a]indol



20 1.37g (7.20 mmol) Indolpiperazin aus Beispiel 36A werden in 28 ml Eisessig gelöst und portionsweise mit 1.81g (28.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Es wird 16 Stunden bei RT

gerührt, 30 ml Wasser zugesetzt und portionsweise in 200 ml eisgekühlte 10 %ige wässrige Natronlauge-Lösung eingerührt. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 1.07 g (77 % d. Th.) Produkt erhalten.

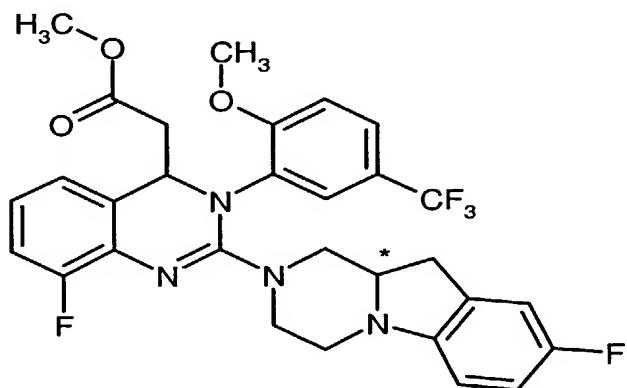
5 Enantiomerentrennung nach Methode 9 ergibt 510 mg des Enantiomers.

HPLC (Methode 1): $R_t = 3.43$ min

MS (ESIpos): $m/z = 193$ ($M+H$)⁺

Beispiel 50A

10 {8-Fluor-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-quinazolin-4-yl}essigsäuremethylester



Ausgehend von 323 mg (0.7 mmol) Iminophosphoran aus Beispiel 12A, 154 mg (0.7 mmol) 1-Iso-15 cyanato-3-(trifluormethyl)benzol und 150 mg (0.7 mmol) 8-Fluor-1,2,3,4,10,10a-hexahydro-pyrazino[1,2-a]indol aus Beispiel 49A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [M] 235 mg (55 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.88$ min

MS (ESIpos): $m/z = 587$ ($M+H$)⁺

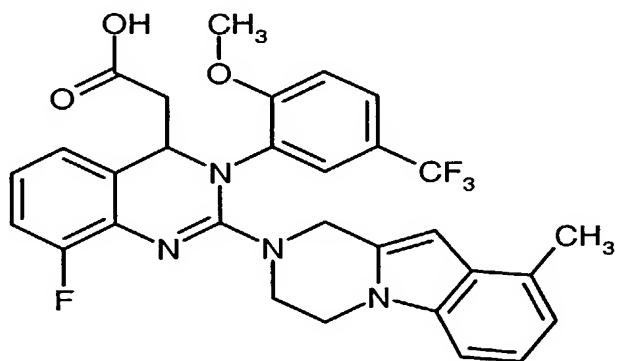
Ausführungsbeispiele**Allgemeine Arbeitsvorschrift [P]: Esterverseifung der Chinazolinyllessigsäurester**

Es werden 1.0 Äquivalente des Chinazolinyllessigsäureesters in Dioxan gelöst und 3.0 Äquivalente 1N Natronlauge hinzugefügt. Man lässt für 16 Stunden bei 50°C röhren und nach beendeter

5 Reaktion wird der Ansatz eingeengt. Der Rückstand wird dann in Wasser aufgenommen und mit 1N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Man filtriert den entstehenden Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser und Diethylether und trocknet ihn im Hochvakuum bei Raumtemperatur. Falls die Reinheit des Produktes nicht hoch genug ist, wird es über präparative HPLC an RP-Phase gereinigt (Methode 2).

10 Beispiel 1

{8-Fluor-2-(9-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 315 mg (0.5 mmol) Methylester aus Beispiel 38A werden nach der allgemeinen 15 Arbeitsvorschrift [P] 330 mg (99 % d. Th.) Produkt erhalten.

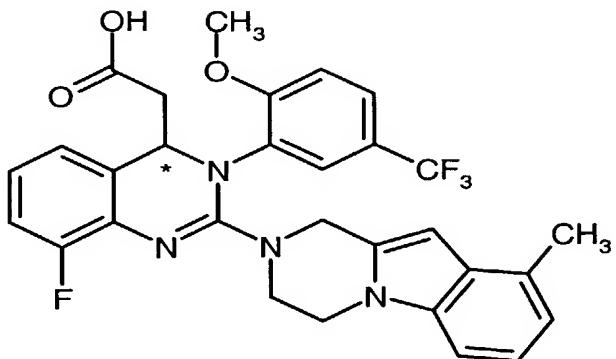
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.75$ min

MS (ESIpos): $m/z = 567$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.51 (d, 1H); 7.16-7.02 (m, 3H); 6.97-6.78 (m, 4H); 6.25 (s, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.75 (dd, 1H); 4.00-3.93 (m, 1H); 3.82-3.75 (m, 2H); 3.65 (brs, 3H); 3.53-20 3.47 (m, 4H); 2.78 (dd, 1H); 2.40 (s, 3H).

Beispiel 2

{8-Fluor-2-(9-methyl-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure

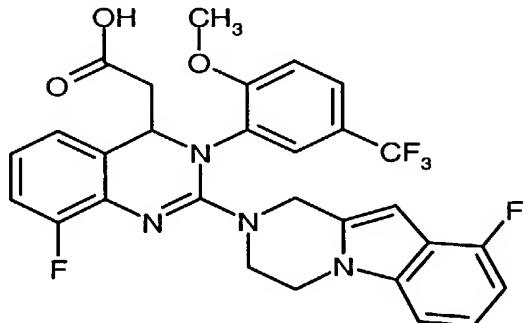


5 Ausgehend von 330 mg der Chinazolinylessigsäure aus Beispiel 1 werden nach Enantiomerentrennung (Methode 4) 90 mg des Enantiomers erhalten.

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.45 (d, 1H); 7.07-6.81 (m, 7H); 6.25 (s, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.73 (dd, 1H); 3.91-3.88 (m, 4H); 3.78-3.72 (brs, 3H); 3.54-3.48 (m, 2H); 2.87 (dd, 1H); 2.50 (dd, 1H); 2.43 (s, 3H).

10 **Beispiel 3**

8-Fluor-2-(9-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



15 Ausgehend von 65 mg (0.1 mmol) des Methylesters aus Beispiel 39A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [P] 62 mg (90 % d. Th.) Produkt erhalten.

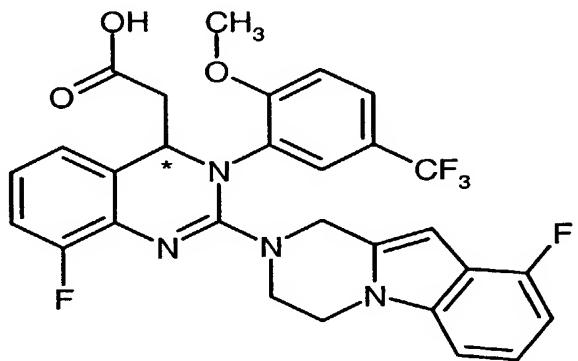
HPLC (Methode 1): R_t = 4.68 min

MS (ESIpos): m/z = 571 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.51 (d, 1H); 7.21-6.75 (m, 7H); 6.27 (s, 1H); 4.95-4.89 (m, 1H); 4.75 (dd, 1H); 4.00 (dd, 2H); 3.82-3.78 (m, 2H); 3.69-3.63 (m, 2H); 3.56 (brs, 3H), 2.83-2.69 (m, 1H); 2.50-2.42 (m, 1H).

Beispiel 4

5 8-Fluor-2-(9-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure

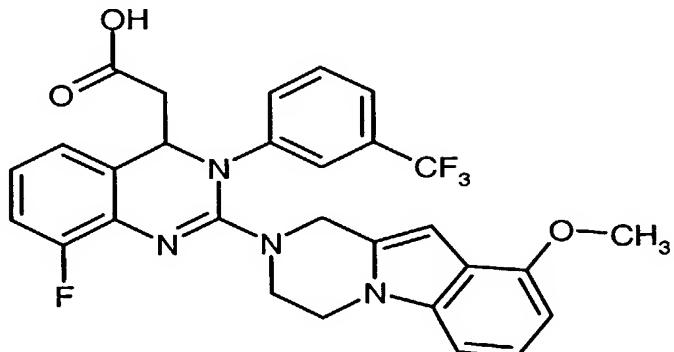


Ausgehend von 62 mg der Chinazolinyllessigsäure aus Beispiel 3 werden nach Enantiomeren-trennung (Methode 4) 27 mg des Enantiomers erhalten.

10 ¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.53 (d, 1H); 7.15-6.72 (m, 7H); 6.23 (s, 1H); 4.90 (dd, 1H); 4.73 (dd, 1H); 3.99-3.94 (m, 2H); 3.80-3.73 (m, 5H); 3.61-3.56 (m, 2H); 2.88 (dd, 1H); 2.52 (dd, 1H).

Beispiel 5

15 {8-Fluor-2-(9-methoxy-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



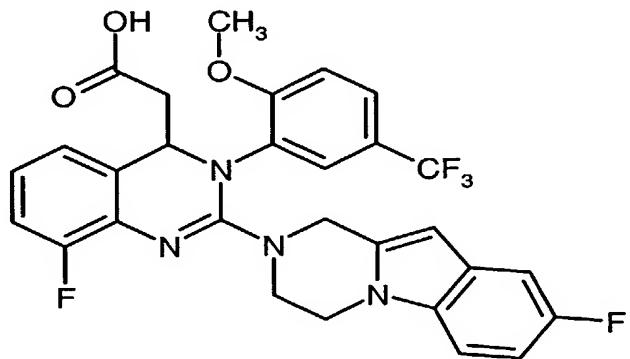
Ausgehend von 228 mg (0.4 mmol) des Methylesters aus Beispiel 42A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [P] 228 mg (99 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.55$ min

MS (ESIpos): $m/z = 553$ ($M+H$)⁺

5 **Beispiel 6**

{8-Fluor-2-(8-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 80 mg (0.1 mmol) des Methylesters aus Beispiel 44A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [P] 74 mg (96 % d. Th.) Produkt erhalten.

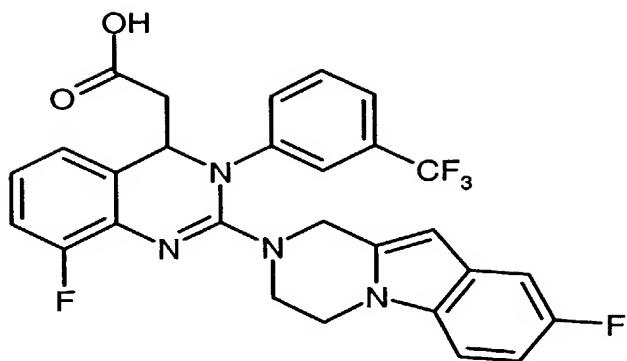
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.65$ min

MS (ESIpos): $m/z = 571$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.51 (d, 1H); 7.21-6.86 (m, 7H); 6.14 (s, 1H); 5.10-4.95 (m, 1H); 4.77 (dd, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H); 3.65-3.59 (m, 5H); 3.03 (dd, 1H); 2.66 (dd, 1H).

15 **Beispiel 7**

{8-Fluor-2-(8-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



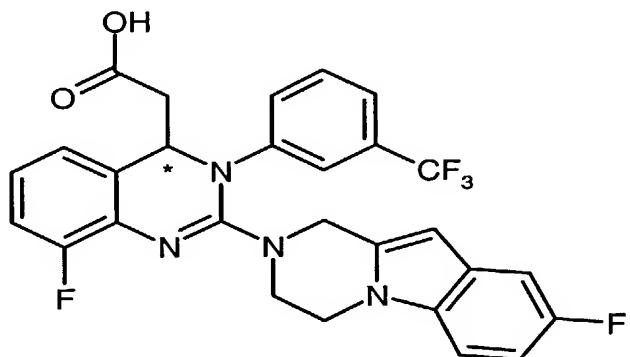
Ausgehend von 130 mg (0.2 mmol) des Methylesters aus Beispiel 45A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [P] 120 mg (93 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.63$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 541$ ($M+H$)⁺

Beispiel 8

{8-Fluor-2-(8-fluor-3,4-dihydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



10 Ausgehend von 580 mg der Chinazolinyllessigsäure aus Beispiel 7 werden nach Enantiomerentrennung (Methode 4) 235 mg des Enantiomers erhalten.

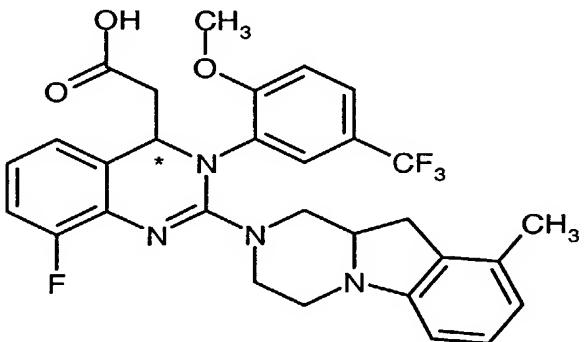
¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.65 (s, 1H); 7.43-7.35 (m, 3H); 7.24-7.16 (m, 2H); 7.05-6.86 (m, 4H); 6.20 (s, 1H); 5.24 (dd, 1H); 4.81 (dd, 1H); 4.09-4.03 (m, 3H); 3.85-3.76 (m, 2H); 2.71 (dd, 1H); 2.52 (dd, 1H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift [Q]: Reduktion der Dihydropyrazine zu Tetrahydropyrazinen

0.14 mmol des Dihydropyrazines werden in 5 ml Eisessig gelöst und 0.56 mmol Natriumcyano-borhydrid zugesetzt. Nach einer Stunde bei Raumtemperatur (Reaktionskontrolle per DC) wird der Reaktionsansatz mit Wasser und Essigsäureethylester (je 10 ml) versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert (zweimal 10 ml) und die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (einmal 10 ml) und 0.5M Salzsäure (einmal 10 ml) gewaschen. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Produkt wird gegebenenfalls mittels präparativer HPLC (Methode 2) gereinigt.

Beispiel 9

10 [8-Fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-2-(9-methyl-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäure



Ausgehend von 90 mg (0.16 mmol) des Enantiomers aus Beispiel 2 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [Q] 94 mg (99 % d. Th.) Produkt erhalten.

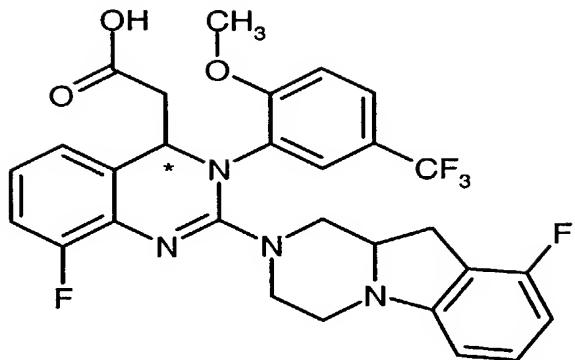
15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.71$ min

MS (ESIpos): $m/z = 569$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.61 (d, 1H); 7.19-6.90 (m, 6H); 6.47 (d, 1H); 6.24 (d, 1H); 5.08 (dd, 1H); 3.92-3.82 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.43-3.37 (m, 2H); 3.23-3.16 (m, 1H); 3.09-3.01 (m, 2H); 2.97-2.89 (m, 2H); 2.48-2.40 (m, 2H); 2.14 (s, 3H).

Beispiel 10

[8-Fluor-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-2-(9-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäure



Ausgehend von 33 mg (0.06 mmol) des Enantiomers aus Beispiel 4 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [Q] 14 mg (39 % d. Th.) Produkt erhalten.

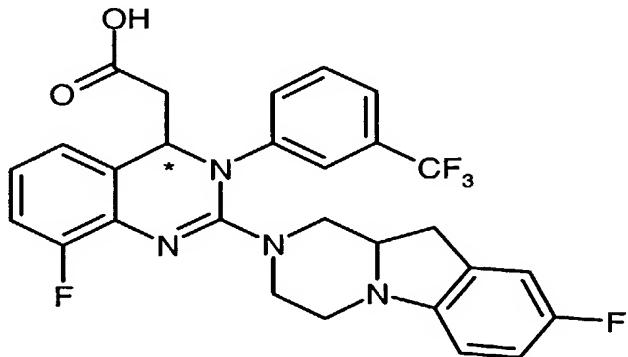
HPLC (Methode 5): $R_t = 2.60$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.60 (d, 1H); 7.16-6.96 (m, 6H); 6.37 (t, 1H); 6.24 (d, 1H); 5.05 (dd, 1H); 3.98-3.88 (m, 2H); 3.77 (s, 3H); 3.50-3.40 (m, 2H); 3.16-3.10 (m, 1H); 3.04-3.00 (m, 2H); 2.73-2.66 (m, 2H); 2.53 (dd, 2H).

Beispiel 11

10 [8-Fluor-3-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl]essigsäure



Ausgehend von 165 mg (0.28 mmol) des Enantiomers aus Beispiel 8 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [Q] 155 mg (97 % d. Th.) Produkt erhalten.

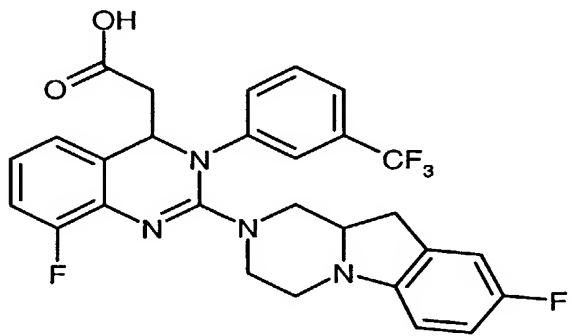
15 HPLC (Methode 3): $R_t = 2.66$ min

MS (ESIpos): $m/z = 543$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.77 (s, 1H); 7.60 (s, 3H); 7.23-7.20 (m, 2H); 7.08-7.06 (m, 1H); 6.83-6.77 (m, 2H); 6.36 (dd, 1H); 5.41 (dd, 1H); 3.51-3.42 (m, 2H); 3.30-2.25 (m, 1H); 3.06 (dd, 2H); 2.94 (dd, 2H); 2.74 (dd, 2H); 2.49-2.42 (m, 2H).

Beispiel 12

5 {8-Fluor-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 100 mg (0.19 mmol) des Indol Derivates aus Beispiel 7 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [O] 40 mg (40 % d. Th.) Produkt erhalten.

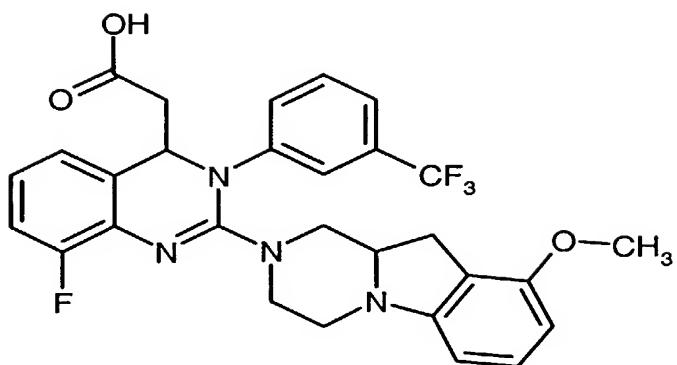
10 HPLC (Methode 1): R_t = 4.62 min

MS (ESIpos): m/z = 543 (M+H)⁺

15 ¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.79 (s, 1H); 7.69-7.56 (m, 3H); 7.32-7.26 (m, 2H); 7.13-7.08 (m, 1H); 6.88-6.76 (m, 2H); 6.40-6.38 (m, 1H); 5.42 (dd, 1H); 4.06-3.98 (m, 2H); 3.71-3.64 (m, 1H); 3.56-3.49 (m, 2H); 3.33-3.26 (m, 1H); 3.17-3.05 (m, 1H); 2.95-2.90 (m, 2H); 2.84-2.78 (m, 1H); 2.53 (dd, 1H).

Beispiel 13

{8-Fluor-2-(9-methoxy-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 225 mg (0.41 mmol) des Indol Derivates aus Beispiel 5 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [O] 50 mg (22 % d. Th.) Produkt erhalten.

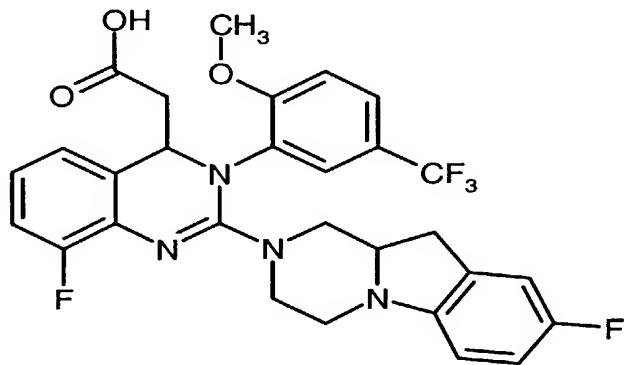
HPLC (Methode 1): $R_t = 4.59$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 555$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.59 (s, 1H); 7.47-7.36 (m, 4H); 7.04-6.88 (m, 4H); 6.31 (d, 1H); 6.12 (d, 1H); 5.24 (dd, 1H); 3.74 (s, 3H); 3.50-3.34 (m, 2H); 3.05-2.98 (m, 1H); 2.90-2.71 (m, 4H); 2.60-2.51 (m, 3H).

Beispiel 14

10 {8-Fluor-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[2-methoxy-5-(trifluormethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 61 mg (0.10 mmol) des Indol Derivates aus Beispiel 6 werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [O] 20 mg (36 % d. Th.) Produkt erhalten.

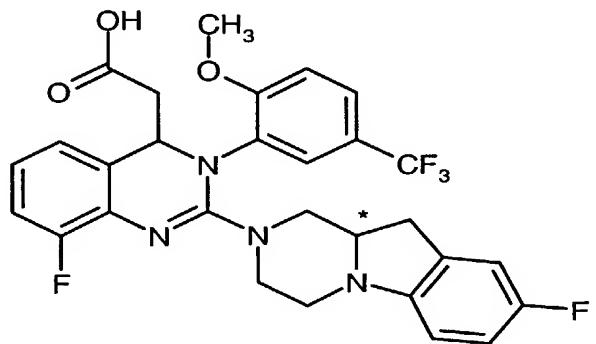
15 HPLC (Methode 1): $R_t = 4.56$ min

MS (ESIpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.65 (d, 1H); 7.35-7.22 (m, 3H); 7.08-7.04 (m, 2H); 6.84 (d, 1H); 6.78-6.73 (m, 1H); 6.38-6.34 (m, 1H); 5.20 (dd, 1H); 4.05-3.80 (m, 4H); 4.57 (s, 3H); 3.40-2.77 (m, 6H); 2.97 (dd, 1H).

Beispiel 15

5 {8-Fluor-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 213 mg (0.36 mmol) des Methylesters aus Beispiel 50A werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [N] 207 mg (99 % d. Th.) Produkt erhalten.

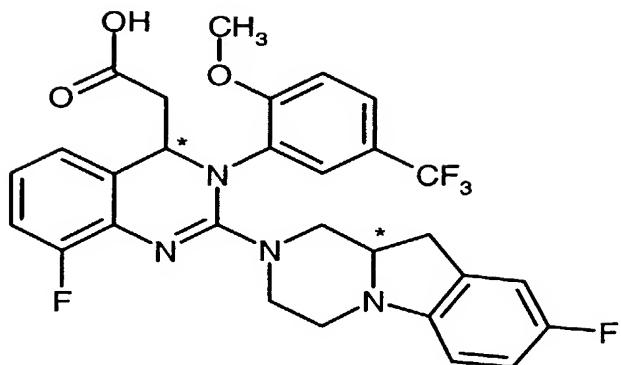
10 HPLC (Methode 1): R_t = 4.68 min

MS (ESIpos): m/z = 573 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.48 (d, 1H); 7.33-7.29 (m, 1H); 7.14-7.05 (m, 1H); 7.02-6.98 (m, 1H); 6.90-6.82 (m, 4H); 6.36-6.30 (m, 1H); 4.89 (dd, 1H); 4.05-3.90 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.46-3.19 (m, 2H); 2.99-2.80 (m, 2H); 2.73-2.65 (m, 2H); 2.54-2.48 (m, 3H).

Beispiel 16

{8-Fluor-2-(8-fluor-3,4,10,10a-tetrahydropyrazino[1,2-a]indol-2(1H)-yl)-3-[2-methoxy-5-(trifluoromethyl)phenyl]-3,4-dihydro-chinazolin-4-yl}essigsäure



Ausgehend von 200 mg der Chinazolinylessigsäure aus Beispiel 15 werden nach Enantiomerentrennung (Methode 4) 70 mg des Enantiomers erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2.46$ min

5 MS (ESIpos): $m/z = 573$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHZ, CD₃CN): δ [ppm] = 7.48 (d, 1H); 7.12-7.09 (m, 1H); 7.05-6.81 (m, 5H); 6.75-6.70 (m, 1H); 6.33-6.26 (m, 1H); 4.91 (dd, 1H); 4.05-3.89 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.29-3.19 (m, 2H); 3.03-2.97 (m, 1H); 2.91-2.82 (m, 2H); 2.77-2.70 (m, 1H); 2.56-2.44 (m, 3H).

10 Die Beispiele 17 bis 28 aus der nachfolgenden Tabelle können nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [P] oder [Q] hergestellt werden.

Bei- spiel	Struktur	Mole- kular- gewicht [g/mol]	Isomer	R_t [min]	HPLC Methode	MS ($M+H$) ⁺
17		522.5	Racemat	4.63	1	523

Bei- spiel	Struktur	Mole- kular- gewicht [g/mol]	Isomer	R _t [min]	HPLC Methode	MS (M+H) ⁺
18		536.5	Racemat	4.74	1	537
19		540.5	Racemat	4.59	1	541
20		552.5	Racemat	4.59	1	553
21		524.5	Diastereo- meren- Mischung	4.56	1	525

Beispiel	Struktur	Molekulargewicht [g/mol]	Isomer	R _t [min]	HPLC Methode	MS (M+H) ⁺
22		538.5	Diastereomeren-Mischung	4.63	1	539
23		542.5	Isomeren-Mischung	4.61	1	543
24		554.5	Isomeren-Mischung	4.62	1	555
25		572.5	Epimeren-Mischung B	4.68	1	573

Bei- spiel	Struktur	Mole- kular- gewicht [g/mol]	Isomer	R _t [min]	HPLC Methode	MS (M+H) ⁺
26		572.5	Diastereo- mer 1	2.48	3	573
27		588.5	Racemat	4.66	1	589
28		582.56	Racemat	4.56	1	583

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalo-Virus) Zytopathogenitätstests

5 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir®, Foscarnet® und Cidofovir® dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 μ l der 50, 5, 0.5 und 0.05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 μ l Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 μ l Medium bis zur Reihe 11 der 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 μ l Medium. In die Wells werden dann je 150 μ l einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Vorhautfibroblasten [NHDF]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0.001 - 0.002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 – 0.0005 μ M. Die 10 Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5 % CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100 % cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschrank bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque Multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

15 20 Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in μ M, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

EC₅₀ (HCMV) = Substanzkonzentration in μ M, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50 % im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

25 SI (Selektivitätsindex) = CC₅₀ (NHDF) / EC₅₀ (HCMV).

Repräsentative *in-vitro*-Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle A wiedergegeben:

Tabelle A

Beispiel-Nr.	NHDF CC ₅₀ [μM]	HCMV EC ₅₀ [μM]	SI HCMV
2	21	0.09	233
4	14	0.12	117
9	24	0.04	600
16	21	0.02	1050

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von HCMV-Infektionen kann im folgenden Tiermodell gezeigt werden:

5 **HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell**

Tiere:

3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern (Taconic M+B, Jackson, USA) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in 10 Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

Humanes Cytomegalovirus (HCMV), Stamm Davis oder AD169, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0.01-0.03 werden die virusinfizierten Zellen 5-10 15 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10 % foetalem Kälberserum (FKS) mit 10 % DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

20 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10 % FKS aufbewahrt. 1 x

10⁶ virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis oder HCMV AD169 M.O.I = 0.03) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. Ca. 16 Stunden später werden die mit den infizierten Zellen beladenen Schwämme mit 25 µl PBS / 0.1 % BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin oder mit einer Ketamin/Xylazin/Azepromazin Mischung narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Rasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 6 Stunden nach der Transplantation können die Mäuse zum ersten Mal behandelt werden (am Tag der Operation wird einmal behandelt). An den folgenden Tagen wird über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr), zweimal täglich (8 Uhr und 18 Uhr) oder einmal täglich (14 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Tagesdosis beträgt beispielsweise 3 oder 10 oder 30 oder 60 oder 100 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0.5 %-igen Tylosesuspension mit 2 % DMSO oder einer 0.5 %-igen Tylosesuspension. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U/1.5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10 % foetalem Kälberserum, 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infizierter Zellen bzw. infektiöser Viruspartikel (infectious center assay) nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

CYP-Inhibitions-Assay

25 Zur Untersuchung der mechanism-based (irreversiblen) Inhibition von CYP3A4 wird die Testsubstanz in verschiedenen Konzentrationen mit Humanlebermikrosomen (2mg/ml mikrosomales Protein) in Kaliumphosphatpuffer pH 7.4 unter Zusatz von NADPH-generierendem System (NADP+, Glucose-6-phosphat und Glucose-6-phosphatdehydrogenase) bei 37°C inkubiert. Zu verschiedenen Zeitpunkten werden 2 Aliquots aus der Inkubation entnommen.

30 Das erste Aliquot wird 1:50 in eine neue Inkubationslösung (Phosphatpuffer, NADPH-generierendes System und 10 µM Midazolam) für weitere 10 min bei 37°C inkubiert. Danach wird die Inkubation mit Acetonitril auf Eis gestoppt, in der Zentrifuge bei 15000g das Protein pelletiert, und der Überstand mit HPLC/MS nach Standardmethoden auf die Bildung von 1'-Hydroxymidazolam analysiert.

Das zweite Aliquot wird mit Acetonitril auf Eis gestoppt und mit HPLC/UV/MS auf verbleibenden Testsubstanz analysiert.

Aus beiden analytischen Datensätzen werden für irreversible Inhibition typische Parameter (k_{inact} , K_i und partition ratio r) bestimmt und die Testsubstanz damit bewertet (vgl. A. Madan, et al., in 5 A.D. Rodrigues (ed.) „Drug-Drug Interaction“ in „Drugs and the Pharmaceutical Science“, Vol. 116, , ISBN 0-8247-0283.2, Marcel Dekker Inc., New York, 2002.).

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

10 **Tablette:**

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

15 Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. 20 gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

5 Intravenös applizierbare Lösung:**Zusammensetzung:**

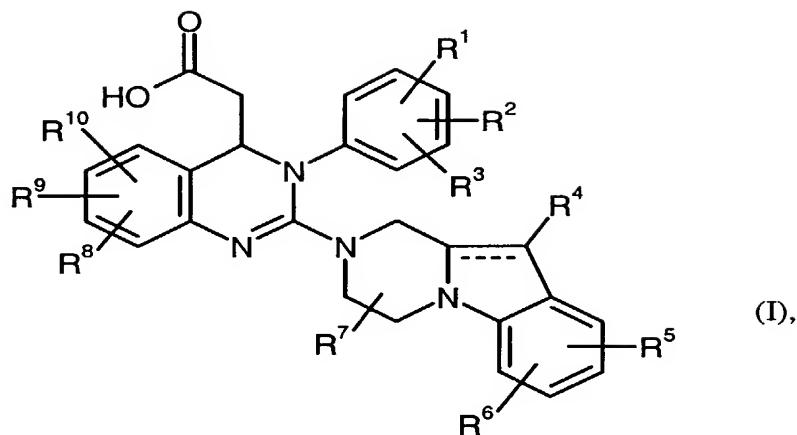
10-200 mg der Verbindung von Beispiel 1, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g Wasser für Injektionszwecke.

Herstellung:

10 Die Verbindung von Beispiel 1 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in dem Wasser unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



in welcher

5 für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

R¹ für Wasserstoff, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,R² für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht,10 R³ für Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Cyano, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Alkylsulfonyl oder Alkylaminosulfonyl steht

oder

15 einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopantan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,R⁴ für Wasserstoff oder Alkyl steht,20 R⁵ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl oder Nitro steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl,

5 R⁶ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Aminocarbonyl oder Nitro steht,

worin Alkyl substituiert sein kann mit 1 bis 3 Substituenten, wobei die Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino, Hydroxy und Aryl

10 oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R⁷ für Wasserstoff oder Alkyl steht,

15 R⁸ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy, Nitro oder einen über Stickstoff gebundenen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht,

R⁹ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht

20 R¹⁰ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Formyl, Carboxy, Alkylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Halogen, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

25 R¹ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Fluor oder Chlor steht,

R³ für C₁-C₄-Alkyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

oder

einer der Reste R¹, R² und R³ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Cyano, Halogen, Nitro oder Trifluormethyl steht und die anderen beiden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Cyclopentan-Ring oder einen Cyclohexan-Ring bilden,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Nitro steht,

R⁶ für Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Carboxy, C₁-C₆-Alkylcarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Hydroxy, Amino, C₁-C₆-Alkylamino oder Nitro steht

oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, ein 1,3-Dioxolan bilden,

R⁷ für Wasserstoff oder Methyl steht,

R⁸ für C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Carboxy, Aminocarbonyl, C₁-C₃-Alkylamino-carbonyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Cyano, Hydroxy oder Nitro steht,

R⁹ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht

und

R¹⁰ für Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₃-Alkoxy, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht.

25 3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

..... für eine Einfach- oder Doppelbindung steht,

R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Methylthio, Fluor oder Chlor steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für Methyl, Cyano, Fluor, Chlor, Nitro oder Trifluormethyl steht,

R⁴ für Wasserstoff steht,

R⁵ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

5 R⁶ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht,

R⁷ für Wasserstoff steht,

R⁸ für Aminocarbonyl, Fluor, Chlor, Cyano oder Hydroxy steht,

R⁹ für Wasserstoff steht

und

10 R¹⁰ für Wasserstoff steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass für eine Einfachbindung steht.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.

15 6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ für Methoxy steht.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

20 8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass R² für Wasserstoff steht.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R³ für Trifluormethyl, Chlor, Methyl, iso-Propyl oder *tert.*-Butyl steht.

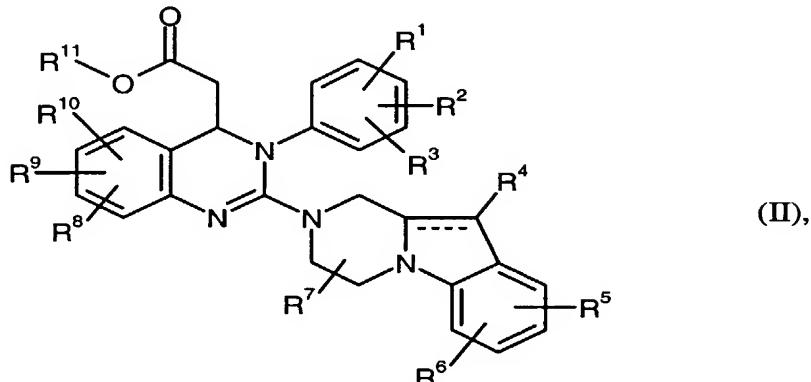
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass R³ für Trifluormethyl, Chlor oder Methyl steht.

25 11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ über die ortho-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist und

R^3 über die R^1 gegenüberliegende meta-Position zur Verknüpfungsstelle des Phenylrings an den Phenylring gebunden ist.

12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 4 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 für Wasserstoff steht.
- 5 13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass R^5 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Fluor oder Chlor steht.
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass R^6 für Wasserstoff, Methyl, Methoxy oder Fluor steht.
- 10 15. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 für Wasserstoff steht.
16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass R^8 für Fluor steht.
17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass R^9 für Wasserstoff steht.
- 15 18. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass R^{10} für Wasserstoff, Methyl oder Fluor steht.
19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

nach Verfahren [A] eine Verbindung der Formel



in welcher

....., R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben

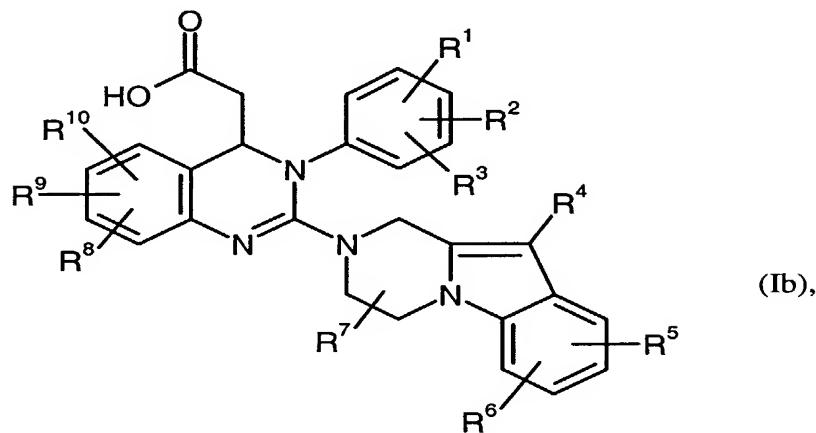
und

R¹¹ für Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht,

5 mit Basen umgesetzt werden,

oder

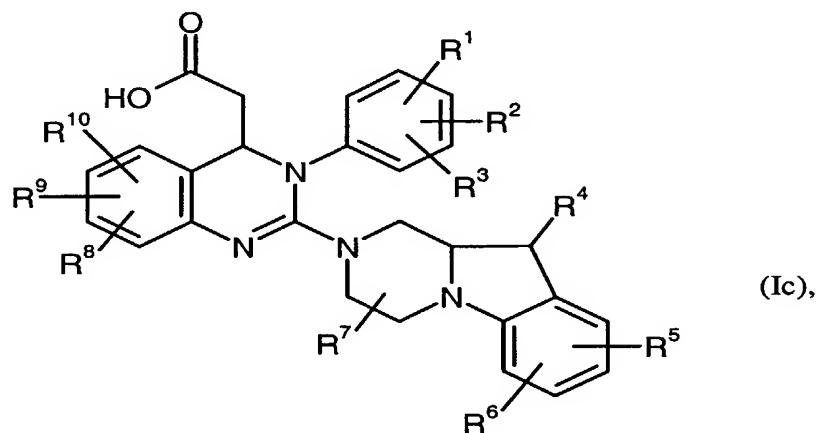
nach Verfahren [B] eine Verbindung der Formel



in welcher

10 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit Reduktionsmitteln zu Verbindungen der Formel



in welcher

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ und R^{10} die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden.

20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 5
21. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
22. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
- 10 23. Verwendung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Virusinfektion eine Infektion mit dem humanen Cytomegalovirus (HCMV) oder einem anderen Vertreter der Gruppe der Herpes viridae ist.
24. Arzneimittel nach Anspruch 21 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Virusinfektionen.
- 15 25. Verfahren zur Bekämpfung von Virusinfektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, eines Arzneimittels nach Anspruch 21 oder eines nach Anspruch 22 oder 23 erhaltenen Arzneimittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/004456

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D487/04 A61K31/517 A61P31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AKTIENGESELLSCHAFT) 2 May 2002 (2002-05-02) das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 24 -----	1,22

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

°T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

°X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

°Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

°&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2004

Date of mailing of the international search report

31/08/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/EP2004/004456**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 25 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004456

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1201765 A	02-05-2002	EP 1201765 A2 US 2003082519 A1	02-05-2002 01-05-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004456

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D487/04 A61K31/517 A61P31/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 201 765 A (AXXIMA PHARMACEUTICALS AKTIENGESELLSCHAFT) 2. Mai 2002 (2002-05-02) das ganze Dokument, insbesondere Anspruch 24 -----	1,22

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
11. August 2004	31/08/2004
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004456

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl Anspruch 25 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004456

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1201765 A	02-05-2002	EP 1201765 A2 US 2003082519 A1	02-05-2002 01-05-2003